

# Coinfección por VIH y virus de las hepatitis A, B y C en pacientes adultos. Revisión y recomendaciones de GESIDA/PNS

Grupo de trabajo para la elaboración de recomendaciones sobre las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH

Coordinadores: J. González-García y L. Guerra

Participantes (orden alfabético): C. Amela, J. del Amo, M. Bruguera, J. Castilla, J. M. Echevarría, J. I. Esteban-Mur, J. García-Samaniego, J. González-García, L. Guerra, R. Muga, I. Pachón, J. L. Pérez, C. Quereda, J. del Romero, J. M. Sánchez Tapias, J. Sanz, V. Soriano y M. A. von Wichman

Con la participación de las siguientes entidades: Grupo de Estudio de Sida de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GESIDA). Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) del Ministerio de Sanidad y Consumo. Programa de Control de Calidad de la SEIMC. Asociación Española de Estudio del Hígado. Coordinación: SPNS y GESIDA.

---

## Introducción

Cada vez existen más evidencias sobre la extraordinaria relevancia que tienen las hepatitis virales en el contexto de la epidemia de infección por el VIH/SIDA en España, destacando especialmente las debidas al virus de la hepatitis C (VHC). Esta situación epidemiológica tiene cada vez mayor trascendencia clínica, en gran medida debido a que los actuales tratamientos antirretrovirales tienen un impacto muy favorable en la morbilidad causada por la infección por el VIH y sus enfermedades asociadas. En consecuencia, existe un debate continuo sobre el beneficio y la estrategia de los tratamientos antivirales frente a virus hepatotropos e, incluso, la posible opción del trasplante hepático en casos muy seleccionados.

Con estos antecedentes, la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y el Grupo de Estudio del SIDA (GESIDA) de la So-

ciudad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), en la línea de elaborar documentos de recomendaciones sobre los aspectos fundamentales del manejo de la infección por el VIH, han puesto en marcha un grupo de trabajo en el que participan profesionales sanitarios de la SPNS, de GESIDA, de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) y del Programa de Control de Calidad de la SEIMC, junto con otros expertos en la materia. El objetivo del grupo de trabajo es generar documentos actualizados que revisen los temas clave de las coinfecciones por virus hepatotropos y VIH, en sus aspectos epidemiológico, diagnóstico, preventivo y terapéutico, con el fin de establecer unas recomendaciones para el manejo clínico de estos pacientes.

Estos documentos, al igual que otros editados conjuntamente por la SPNS y GESIDA, pretenden tener dos utilidades. La primera, servir de ayuda a los profesionales de la asistencia y de la salud pública en la toma de decisiones. La segunda, proporcionar un instrumento de referencia a las autorida-

des sanitarias de las diferentes instituciones públicas de las comunidades autónomas y del propio Ministerio de Sanidad para planificar estrategias sanitarias. Esta línea de elaboración de recomendaciones clínicas y preventivas está bien establecida dentro de las actividades de GESIDA y del trabajo de la SPNS, marcada por la Comisión Nacional y recogida en el Plan de Movilización Multisectorial frente al VIH/Sida. Esta forma de trabajo responde a un planteamiento estratégico capital, por un lado, de aproximación entre la asistencia médica y la salud pública, un concepto clave en el control de la epidemia de sida y, por otro, de colaboración multidisciplinaria.

Estas iniciativas tienen siempre el hilo conductor del máximo rigor en la evaluación de las evidencias disponibles en la literatura científica para su adaptación eficiente en nuestro Sistema Nacional de Salud. Surgen del compromiso con la «mejor ciencia disponible», con el cuerpo de conocimientos acuñado hace años de «la medicina basada en las evidencias científicas» como el medio para la evaluación de las pruebas diagnósticas y de las intervenciones preventivas y terapéuticas. En definitiva, se considera este método un instrumento clave e imprescindible en el proceso de toma de decisiones clínicas y de política sanitaria.

Los miembros de este grupo de trabajo somos conscientes de que las evidencias disponibles en este momento sobre el manejo de las hepatopatías crónicas virales en pacientes coinfectados por el VIH no son suficientes para establecer recomendaciones definitivas, de que muchas de ellas son extrapoladas de la evidencia científica de máximo nivel obtenida de ensayos clínicos donde se han excluido a pacientes con infección por el VIH, y de que en un futuro próximo se dispondrá de resultados de estudios en la población positiva para el VIH, lo que permitirá mejorar el nivel de las recomendaciones. Por eso en esta primera edición hemos adoptado, como se ha hecho en otros documentos similares, los niveles de recomendaciones basados en la procedencia de los datos: estudios aleatorios y controlados con variables de desenlace robustas (nivel A de evidencia), estudios con variables de desenlace sustitutivas o de estudios de cohortes o caso-control (nivel B de evidencia), o estudios descriptivos (serie de casos) u opinión de expertos (nivel C de evidencia)<sup>1</sup>. Esto permitirá en el futuro no sólo adaptar el contenido de las recomendaciones, sino también la fuer-

za de la recomendación a las nuevas evidencias científicas que se vayan obteniendo. Por otro lado, esta primera edición se difundirá en dos formatos: el que actualmente editamos, donde se incluye una amplia revisión crítica de la mayoría de los estudios relevantes publicados o comunicados en reuniones científicas, las conclusiones obtenidas de ellos y las consideraciones o recomendaciones para la práctica clínica que se derivan en opinión del grupo y que es básicamente un documento de revisión y un segundo formato que será redactado para su difusión a través de revistas científicas y recogerá de manera más escueta las recomendaciones de utilidad clínica que gocen de suficiente consenso entre los miembros del grupo de trabajo. Será el documento de recomendaciones y consenso propiamente dicho.

El Grupo de Trabajo para la Elaboración de Recomendaciones en la Hepatitis Virales en Pacientes Infeccionados por VIH nace con vocación de continuidad, necesaria en un mundo cambiante en el que se generan novedades científicas. Estas innovaciones requieren por parte de los profesionales una evaluación crítica y, eventualmente, su incorporación a las prácticas preventivas o terapéuticas si su impacto esperado es favorable. Además, este Grupo de Trabajo tiene también la meta de identificar aspectos que requieran futuras investigaciones que puedan promoverse a través de las agencias de financiación de investigación biomédica.

Por último, consideramos que tanto el documento como la constitución del Grupo deben estar permanentemente abiertos a las aportaciones científicas nuevas y a las diferentes opiniones respecto al cuidado de los pacientes coinfectados por los virus de la hepatitis y el VIH. En este sentido se han establecido los medios adecuados para someter el contenido del documento a la opinión de los diferentes profesionales implicados en la atención de los pacientes infectados por el VIH previamente a su difusión en los medios de divulgación científica.

## **Epidemiología de las coinfecciones por el VIH y los virus de las hepatitis en España**

Las infecciones por los virus de las hepatitis B y C y por el VIH tienen en común su transmisión de persona a persona por vía se-

xual, parenteral y vertical. Presentan períodos de latencia prolongados y tendencia a un curso crónico. Existen diferencias en cuanto a la transmisibilidad de los tres virus, siendo mayor la transmisibilidad sexual del VHB. La propagación de los tres virus en la población se produce por el contacto entre los sujetos infectados y los susceptibles.

En el caso de la hepatitis B tiene gran importancia la existencia de una población inmune, que no es infecciosa ni susceptible, resultado de una infección pasada y curada o de la vacunación cada vez más extendida. La magnitud de esta población inmune tiene importancia porque queda fuera de la cadena de transmisión.

En el caso del VHC, también existen sujetos inmunes sin replicación viral detectable consecuencia de una infección curada o resuelta de manera espontánea o tras tratamiento. Sin embargo, esta población es cuantitativamente poco importante y, por otro lado, no queda fuera de la cadena de transmisión, ya que la reinfección es posible.

En los países desarrollados, el virus de la hepatitis A tiene un mecanismo de transmisión predominantemente hídrico, aunque también puede transmitirse en algunas prácticas sexuales (principalmente oroanales) y no se descarta la posible transmisión parenteral. Con frecuencia, la población adulta de países desarrollados adquiere la infección por el VHA por motivo de viajes a países en vías de desarrollo y consumo de alimentos contaminados<sup>2,3</sup>.

La frecuencia de la coinfección por el VIH y los virus de las hepatitis depende de tres factores: la prevalencia de la infección por el VIH, la prevalencia de infección por cada uno de los virus de las hepatitis y los factores que contribuyen a que ambas infecciones coincidan en los mismos sujetos.

### **Infección por el VIH**

En España se estima que viven entre 100.000 y 150.000 personas infectadas por el VIH, lo que supone una seroprevalencia del 3%. La distribución es muy heterogénea, siendo mayor en varones, en los grupos de edad de 20-40 años y en el medio urbano<sup>4,5</sup>. Los colectivos con una prevalencia más elevada son los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) (30%-50%), los varones homosexuales (5%-15%) y las parejas sexuales estables de UDVP o personas infectadas por otras vías (5%-15%). Entre las mujeres que

ejercen la prostitución y no son UDVP la prevalencia se mantiene por debajo del 2%.

### **Infección por el virus de la hepatitis A**

La incidencia de la infección por el VHA depende del nivel socioeconómico y sanitario de cada país. En la población española mayor de 40 años, la prevalencia de anticuerpos frente a VHA es muy elevada, superando el 90%<sup>6</sup>. Conforme nos desplazamos a grupos de menor edad se produce un descenso muy marcado en la prevalencia de anticuerpos, que se explica por la menor probabilidad de las nuevas generaciones de haber estado expuestas al VHA debido a las mejores condiciones higiénicas y sanitarias del país. Como consecuencia de ello, más de la mitad de la población de 25-29 años y más del 70% de 20-24 años es susceptible de infección por el VHA.

### **Infección por el virus de la hepatitis B**

En el mundo existen unos 400 millones de personas infectadas por el VHB<sup>7</sup>. Se estima que un 5% de toda la población mundial es portadora de VHB. En general, se considera que en un 39% de los casos la transmisión está asociada a relaciones heterosexuales, en un 13% a relaciones homosexuales, en un 14% al UDVP y en el 33% a otros factores o algún mecanismo desconocido.

En la población española de 2-40 años la prevalencia de anti-HBc es del 4,5%, pero esta prevalencia es menor en los más jóvenes y aumenta progresivamente con la edad, de forma que en el grupo de 30-39 años alcanza el 9,8%. Más de tres cuartas partes de las personas con anti-HBc presentan anticuerpos anti-HBs, lo que indica una infección pasada que ha dejado inmunidad. De toda la población de 2-40 años, el 3,1% es inmune, es decir, presenta anticuerpos anti-HBs, mientras que el 0,8% tienen HBsAg, marcador que indica infección actual y/o estado de portador. Los valores de infección por VHB son más elevados en las poblaciones con conductas sexuales de alto riesgo y en los UDVP. Así, en una clínica especializada en enfermedades de transmisión sexual (Clínica Sandoval), la prevalencia de algún marcador positivo de VHB fue del 70% en UDVP, del 36% en varones homosexuales y del 15% en población heterosexual no UDVP. El 4% de los varones homosexuales y el 7% de los UDVP presentaban una infección activa o eran portadores del VHB (HbsAg+).

**TABLA 1. Cobertura de vacunación frente al VHB alcanzada desde la temporada 1995-1996 en adolescentes (de 10 a 14 años) en España**

Año	Población	Vacunados	Cobertura
1995-1996	425.125	355.414	85%
1996-1997	454.141	354.476	82%
1997-1998	449.735	379.551	84%
1998-1999	412.415	332.699	81%

El subtipo antigénico «ay» es el más frecuente entre los portadores españoles UDVP<sup>8</sup>. Esto sugiere que las infecciones por el genotipo D del VHB predominan en dicho colectivo y, probablemente, también en el conjunto de los pacientes coinfectados por el VIH. Este hecho puede tener importancia terapéutica, ya que se ha descrito que este subtipo puede ser más sensible al tratamiento con lamivudina<sup>9,10</sup>.

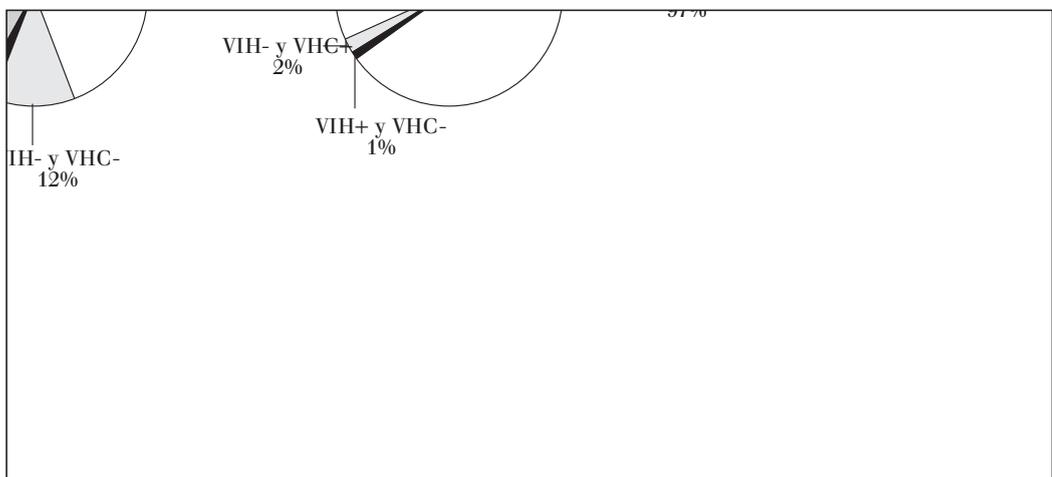
En 1982 se inició la vacunación selectiva de personas con prácticas de riesgo, aunque el grado de cobertura que se ha alcanzado en algunos de estos colectivos no supera el 20% en muchos casos. Entre 1991 y 1995 se han iniciado programas de vacunación en adolescentes, cuyas coberturas están superando el 80% (tabla 1). En el 2001, las primeras generaciones que fueron incluidas en estos programas de vacunación habrán alcanzado los 17-21 años, dependiendo de la comunidad autónoma, por lo que cabe esperar que, conforme vayan llegando a edades adultas, se irá produciendo un cambio significativo en la epidemiología de la hepatitis B en España.

**Infección por el virus de la hepatitis C**

La principal vía de transmisión del VHC es la perenteral. La transmisión sexual de la infección por el VHC, exceptuando ciertos tipos de relaciones homosexuales, no está bien documentada y es objeto de controversia<sup>11,12</sup>. En países desarrollados, las infecciones agudas por el VHC se asocian a UDVP (45%), relaciones sexuales con múltiples parejas o con pareja infectada por el VHC (15%) o a exposición accidental (4%). Uno de cada tres pacientes no reconoce un factor de riesgo claro en el momento del diagnóstico, aunque la mayoría tiene un factor de riesgo en otro momento de su vida o se trata de individuos de un estrato socioeconómico muy bajo<sup>15</sup>. La transmisión del VHC por transfusión o hemoderivados en países desarrollados está actualmente controlada, pero antes de la década de los noventa explicaba el 40% de las infecciones por el VHC.

En la población española de 16-40 años, la prevalencia estimada de anticuerpos frente al VHC es de 2,1%, con tasas mayores en varones (4,2%) que en mujeres (1,2%). Esta infección se asocia a diversas prácticas de riesgo relacionadas con la transmisión parenteral de agentes infecciosos, entre las que destaca el UDVP, como demuestra el hecho de que los UDVP y exUDVP tengan valores de seroprevalencia del 80%-90%, mientras que en colectivos con riesgo sexual, como las prostitutas no UDVP, la seroprevalencia es inferior al 2% (fig. 1)<sup>14</sup>.

En conjunto, el genosubtipo 1b es responsable de más de las tres cuartas partes de las



**Figura 1.** Infección por VIH y VHC en los dos colectivos. Centro Sanitario Sandoval de Madrid.

infecciones por el VHC, siendo menos frecuentes las debidas al genosubtipo 1a y a los genotipos 3, 2, 4 y 5, por orden de frecuencia. Sin embargo, la frecuencia de las infecciones debidas al genosubtipo 1a y al genotipo 3 es mayor entre los UDVP y lo es también, en general, entre los pacientes coinfectados por el VIH<sup>15-19</sup>.

### Coinfección VIH-VHB

#### Dimensión

Existe una clara asociación entre la transmisión de la infección por VIH y por el VHB, tanto en relación con el riesgo sexual como parenteral. Además, la infección aguda por VHB tiene mayor probabilidad de cronificarse en individuos infectados por el VIH. No obstante, debido a que la cronificación de la hepatitis B es mucho menos frecuente que en la hepatitis C, la prevalencia de coinfección VIH-VHB es también mucho menor. En España se estima que dicha coinfección afecta a 5.000-10.000 personas.

#### Tendencia

El número de nuevas infecciones por VIH y por el VHB se está reduciendo claramente en España en los últimos años. Esto se debe a la disminución en el número de nuevos UDVP y al descenso en la incidencia de ambas infecciones en los principales colectivos de riesgo. A esto se suma también el creciente impacto de la extensión de la vacuna frente al VHB, aunque aún insuficiente en los colectivos con mayor riesgo. Como resultado de todo ello, el número de nuevas coinfecciones VIH-VHB es mucho menor que a principios de los noventa.

### Coinfección VIH-VHC

#### Dimensión

La prevalencia de infección por el VHC en la población VIH positiva varía en distintas áreas geográficas en función, fundamentalmente, de la distribución de los factores de riesgo determinantes de su transmisión. También existen variaciones regionales en las características clínicas de los pacientes coinfectados, como la edad, el sexo, la raza o el genotipo de VHC, relacionadas con la probabilidad de respuesta al tratamiento y, por tanto, son variables que es necesario conocer a la hora de diseñar estrategias de política sanitaria. Así, en los EE.UU. se ha descrito una prevalencia de infección por el VHC entre pacientes infectados por el VIH

del 16%, variable según factores de riesgo, correspondiendo el 85,5% a infecciones por genotipo 1, el 9% a genotipo 3 y el 6% genotipo 2<sup>20</sup>. En el sur de Europa, y especialmente en pacientes con historia de UDVP, se ha descrito una alta prevalencia de infecciones por el genotipo 3 del VHC<sup>21,22</sup>.

En España la prevalencia de coinfección VIH-VHC es una de las más elevadas ya que tanto la infección por el VHC como por VIH se encuentran fuertemente asociadas al UDVP (fig. 2). Entre los UDVP infectados por VIH la frecuencia de infección por el VHC es todavía más alta, superando con frecuencia el 90%. Todo ello contribuye a que la coinfección VIH-VHC esté presente en un 30%-50% de las personas con antecedentes de UDVP. Dado que en España dos de cada tres personas infectadas por VIH son UDVP, se puede estimar que esta coinfección afecta a un total de 60.000-80.000 personas.

El otro grupo con alta prevalencia de coinfección VIH-VHC es el de pacientes con hemofilia. Por el contrario, en la población infectada por el VIH por vía sexual la coincidencia de ambas infecciones es un hecho muy infrecuente.

En España, un 65,5% de los pacientes coinfectados por el VIH y por el VHC presentan infección por genotipo 1, el 22,2% por genotipo 3, el 8,5% por genotipo 4 y el 2,3% por genotipo 2 del VHC<sup>19</sup>.

#### Tendencia

Debido a la estrecha asociación entre la infección por el VHC y el UDVP el importante descenso en el número de nuevos UDVP que se ha producido en España durante la década de los noventa muy probablemente esté ocasionando una gran disminución en el nú-

	VHC-	VHC+
221)	Mujeres no UDVP que ejercen prostitución (n=1.116)	

Figura 2. Prevalencia de infección por el VIH según el estado para el VHC. Centro Sanitario Sandoval de Madrid.

mero de nuevas coinfecciones por VIH-VHC<sup>25</sup>. El otro factor que contribuye a una menor incidencia de la coinfección VIH-VHC, aunque en menor medida, es el control adecuado de la transmisión parenteral asociada a transfusiones de sangre o de hemoderivados. Sin embargo, la mayor supervivencia de los pacientes con infección por VIH con los tratamientos de alta actividad antirretroviral hará que se mantenga en los próximos años una elevada prevalencia de personas coinfectadas por VIH-VHC en nuestro medio, muchos de ellos potencialmente subsidiarios de tratamiento específico para la infección por VHC.

### **Conclusiones y recomendaciones desde la epidemiología de la coinfección por VIH y virus hepatotropos**

1. El número de nuevos casos de coinfección por el VIH y los virus de la hepatitis está disminuyendo significativamente; no obstante, continúa existiendo una elevada prevalencia de coinfecciones. Hay que tener en cuenta que un número no despreciable de estas coinfecciones pueden no haber sido diagnosticadas todavía.
2. En el contexto de la epidemia española de infección por el VIH, dadas las elevadas cifras de coinfección por virus hepatotropos, la morbimortalidad por enfermedad hepática probablemente aumente en los próximos años.
3. La población infectada por el VIH de menos de 30 años no vacunada frente al VHA puede ser altamente susceptible, existiendo un riesgo elevado de infección por el VHA asociado a algunas prácticas sexuales o a viajes a zonas endémicas. En consecuencia, la población infectada por el VIH debe considerarse población diana para la vacunación frente al VHA (nivel C) (véase el apartado «vacunación»).
4. El número de personas coinfectadas por VIH-VHC en España es muy elevado y se concreta fundamentalmente en UDVP y ex-UDVP. La alta prevalencia de coinfección VIH-VHC en la población infectada por el VIH en España justifica la recomendación del estudio sistemático de infección por el VHC en estos pacientes (nivel C).
5. Una relativa alta tasa de infección por el genotipo 3 del VHC en nuestra po-

blación infectada por el VIH proporciona una mejor oportunidad para el tratamiento (véase el apartado «Tratamiento de hepatitis crónica C»).

6. La coinfección VIH-VHB afecta a menos personas, aunque se distribuye tanto entre población UDVP como entre los individuos con riesgo de transmisión sexual. La vacunación de la población susceptible podría disminuir la morbilidad de la coinfección por el VHB, por lo que también se recomienda realizar el estudio sistemático de infección por el VHB en la población infectada por VIH (nivel C).

## **Historia natural de las coinfecciones por los virus de la hepatitis B y C en sujetos infectados por el VIH**

### **Introducción**

Hasta 1997, la infección por el VIH se manifestaba casi siempre como una enfermedad progresiva que conducía al desarrollo de sida y a la muerte. La terapia antirretroviral (TAR), al evitar la progresión de la inmunodeficiencia, ha tenido un impacto muy importante en la supervivencia de las personas infectadas por el VIH. Sin embargo, esto ha permitido el desarrollo de enfermedades con frecuencia presentes en los pacientes con infección por el VIH, con períodos de latencia clínica más largos, y no relacionadas tan estrechamente con la inmunodeficiencia, como las infecciones por el VHB y el VHC. En el contexto de la epidemia española de infección por el VIH, dadas las elevadas cifras de coinfección por virus hepatotropos, la morbimortalidad por enfermedad hepática probablemente aumente en los próximos años. En los últimos años se han producido importantes avances en el tratamiento de las hepatitis crónicas. Por tanto, es una necesidad urgente conocer cuándo y cómo abordar el tratamiento de las infecciones por el VHB y por el VHC en los pacientes infectados por el VIH. Desde el punto de vista de la historia natural, las preguntas clave que se revisarán en este capítulo para la toma de decisiones terapéuticas son: ¿cómo afecta la infección por el VIH a la historia natural de las hepatitis por VHC y VHB, respectivamente? y ¿có-

mo influyen las infecciones por VHC o por VHB en la progresión de la enfermedad asociada al VIH?

### **Impacto de la infección por el VIH en la historia natural de la infección por el VHC**

En sujetos no infectados por el VIH, la infección aguda por el VHC suele ser asintomática en un 60%-75% de los casos. En aquellos pacientes con sintomatología clínica ésta no es florida y las formas fulminantes por hepatitis aguda por VHC son excepcionales. El tiempo aproximado entre la exposición y la seroconversión es de 50 días y un 20% de los individuos con hepatitis aguda sintomática presentarán síntomas clínicos antes de que la presencia de anticuerpos anti-VHC sea detectable. En la infección aguda por el VHC, antes de la seroconversión se observan valores de carga viral extremadamente altos, que se reducen de manera drástica tras la seroconversión y en ocasiones por debajo del límite de detección de la PCR cualitativa del VHC. En el 15%-25% de los casos, la infección aguda se resuelve espontáneamente, mientras que se cronificará en el 80%-85% restante<sup>24</sup>. Sólo un pequeño porcentaje, mal determinado, eliminará la infección por el VHC tras la cronificación. Las razones para este elevado porcentaje de cronificación activa no son bien conocidas, pero parece que están relacionadas con el tipo e intensidad de la respuesta inmunológica desarrollada por el huésped. La diversidad genética, tanto del VIH como del VHC, es una de las estrategias fundamentales que ambos virus utilizan para sobrevivir y escapar a la presión inmunológica a la que son sometidos<sup>25</sup>. Debido a esta diversidad genética, sólo cuando la respuesta inmunológica, especialmente la respuesta de los linfocitos T citotóxicos, es suficientemente rápida, vigorosa y completa, se podrá controlar la replicación del virus y posibilitar la erradicación de la infección por el VHC. En la mayoría de los pacientes, la respuesta inmunológica llega tarde o no es lo suficientemente vigorosa o completa, lo que permite una replicación viral sostenida que, a través de los errores de transcripción en los continuos ciclos de replicación viral, dará lugar a una cuasiespecie de VHC cada vez más adaptada al ambiente del huésped y, por tanto, con mayor capacidad para eludir su sistema inmunita-

rio (infección crónica). Este mecanismo elusivo sería más eficaz en el caso de los sujetos inmunodeprimidos. En un estudio de 1.667 UDVP de Baltimore, con un seguimiento muy largo (el 75% fueron seguidos al menos 14 años), la infección por el VHC se cronificó en el 90% de los casos, siendo la erradicación espontánea de la viremia 5 veces más frecuente en individuos de raza blanca que en los de raza negra y dos veces más frecuente en los sujetos con serología frente al VIH negativa<sup>26</sup>. En un estudio reciente, la prevalencia de PCR-VHC positiva entre pacientes anti-VIH y anti-VHC positivos fue del 91%, lo que probablemente indique una baja tasa de erradicación espontánea del VHC tras la exposición en pacientes coinfectados<sup>20</sup>. Es posible que en pacientes infectados por el VIH esté aumentado el riesgo de cronificación de la infección por el VHC debido a una mayor dificultad para erradicar la infección aguda o crónica de manera espontánea, contribuyendo en parte a la elevada prevalencia de la coinfección, aunque éste es un aspecto insuficientemente estudiado (nivel B).

De los sujetos con infección crónica por el VHC, un 60%-70% presentan valores fluctuantes del ALT, mientras que en un 30%-40% se observan valores normales durante el curso de la infección. Los síntomas de la hepatitis crónica por VHC son poco floridos, incluso en personas con enfermedad hepática establecida. Si bien la mayoría de los pacientes tienen viremia de VHC detectable de por vida, sólo el 20% desarrolla cirrosis después de 20-30 años de haber adquirido la infección por VHC<sup>24,27</sup>. En los casos con cirrosis, el carcinoma hepatocelular aparece con una tasa del 2%-4% por año.

La progresión de la fibrosis depende fundamentalmente del tiempo de duración de la infección por VHC y de la edad en el momento de la infección, pero también influyen otros factores, como el sexo (es más rápida en varones), la ingesta de alcohol superior a 50 g diarios y la coinfección por el VIH<sup>24,26-30</sup>. Parece que la vía de adquisición del VHC no influye en la progresión a cirrosis, aunque se ha descrito una mayor progresión en personas infectadas por transfusiones de sangre que se ha intentado explicar por el mayor tamaño del inóculo<sup>24</sup>. Es importante recordar que, en estudios de enfermos transfundidos, se tiende a detectar con más frecuencia a aquellos que desarrollan la

enfermedad y no a los que, aun habiéndose infectado, no desarrollan la enfermedad, sobrestimando así la tasa de progresión en este grupo<sup>31</sup>. Existen otros factores del huésped y del VHC que podrían determinar de forma importante la gravedad de la enfermedad por VHC y su progresión. Dentro del VHC se han descrito seis genotipos diferentes (genotipos 1-6). Actualmente existe una controversia abierta sobre el papel del genotipo de VHC en la progresión a fibrosis hepática. Por una parte, algunos datos apoyan una mayor progresión del genotipo 1b, mientras que otros argumentan que es difícil separar el efecto independiente del genotipo de otros factores de riesgo establecidos, como la duración de la infección por el VHC y la ingesta de alcohol<sup>25</sup>. El genotipo 1b es el que lleva más tiempo circulando en Europa y en los EE.UU. y, con las dificultades que existen para determinar la fecha de primoinfección por el VHC, existen dudas sobre si se trata de una mayor agresividad clínica o de una duración más prolongada por el VHC<sup>25</sup>. En sujetos infectados por el VIH y coinfectados por el genotipo 1 del VHC se ha descrito una progresión casi tres veces más rápida (HR: 2,9; IC95%: 1,3-5,15) que en aquellos coinfectados por otros genotipos<sup>32</sup>.

El grado de viremia por VHC podría ser otro factor asociado a una tasa más elevada de progresión a cirrosis. Su plausibilidad biológica no ha podido ser aún confirmada por estudios clínico-epidemiológicos, a diferencia de lo observado en la infección por el VIH. Los pacientes con infección por VIH y el VHC tienen valores más altos de viremia por VHC que aquellos no coinfectados y ésta se correlaciona inversamente con la cifra de linfocitos CD4+<sup>33-35</sup>.

Varios estudios epidemiológicos han descrito el impacto negativo de la infección por VIH en la progresión de la infección crónica por VHC a cirrosis y hepatocarcinoma<sup>24,26,28-50,56-59</sup>.

En el estudio de Baltimore antes referido, la incidencia de enfermedad hepática terminal, definida como la aparición de ascitis, varices esofágicas o encefalopatía, fue relativamente baja de 0,3 por 100 personas año. Los factores de riesgo para desarrollar enfermedad hepática terminal fueron la edad en el momento de entrar en el estudio y el enolismo superior a 260 g de alcohol por semana. La baja incidencia de enfermedad hepática terminal pudo ser debida a una definición

muy restrictiva de esta entidad y a que la mortalidad por otras causas era elevada en una población que apenas había recibido TAR<sup>26</sup>.

En Andalucía, un estudio transversal de 547 pacientes infectados por el VHC reclutados entre 1989 y 1994, de los que el 21% estaban coinfectados por VIH, estimó que la proporción de sujetos que habían desarrollado cirrosis a los 10 años de infección por el VHC era del 15% en sujetos VIH positivos y del 3% en sujetos VIH negativos<sup>38</sup>.

En un estudio de cohortes con un seguimiento medio de 13 años de 122 pacientes positivos para el VIH y el VHC y 122 pacientes negativos para el VIH y positivos para el VHC se observó una mayor tasa de progresión a fibrosis en el grupo de coinfectados por VHC, siendo ésta mayor en sujetos con cifras de linfocitos CD4+ inferior a 200 células/ $\mu$ l. Se estimó que la infección por VIH acorta el tiempo de evolución a cirrosis en 8 años (tiempo medio de 26 años en coinfectados y de 34 años en no coinfectados). El consumo de alcohol fue un factor independiente de riesgo de progresión a cirrosis, tanto en pacientes coinfectados como en no coinfectados por el VIH<sup>29,30</sup>.

La progresión a carcinoma hepatocelular fue también más rápida en sujetos VIH positivos que en VIH negativos en otro estudio realizado en España<sup>39</sup>.

En resumen la mayoría de los estudios epidemiológicos sugieren que la coinfección por el VIH acelera la progresión de la infección por el VHC y el desarrollo de morbimortalidad de causa hepática en pacientes coinfectados, y muy especialmente en los pacientes con inmunodepresión avanzada (nivel B), lo que apoya un abordaje activo del manejo de la hepatitis crónica por VHC en pacientes infectados por el VIH (nivel C).

### **Efecto de la infección por el VHC sobre la progresión de la infección por el VIH**

Es importante distinguir los conceptos de aumento de morbimortalidad asociada a la coinfección VIH-VHC y el de progresión acelerada de la infección por VIH en los coinfectados, ya que aunque ambos conceptos están relacionados, no son sinónimos y pueden tener implicaciones terapéuticas diferentes. La supervivencia de los pacientes coinfectados por VIH-VHC podría ser menor debida a la

letalidad específica de la infección por el VHC (enfermedad hepática terminal), sin que ello fuera consecuencia de una mayor pérdida de linfocitos CD4 por una interacción inmunológica de ambos virus. De la misma manera, la pérdida de linfocitos CDD4 podría estar acelerada en sujetos coinfectados y, si el VHC no tuviera una letalidad específica, las personas coinfectadas desarrollarían otras enfermedades oportunistas que les llevarían a la muerte. Hasta la aparición del TAR era más difícil separar esos dos efectos, pero en la actualidad se puede observar si en pacientes coinfectados y con tratamiento antirretroviral, lo que aumenta es la morbimortalidad por VHC debido a enfermedad hepática terminal, ya que los pacientes viven más tiempo, o lo que se produce en un deterioro inmunológico con mayor pérdida de linfocitos CD4+ y una peor respuesta al TAR.

Existen suficientes evidencias para afirmar que la infección crónica y la hepatopatía por el VHC aumenta la morbimortalidad de los pacientes infectados por VIH, y esto es más manifiesto en la época del TAR de gran eficacia (TARGE), ya que los pacientes tienen más probabilidad de desarrollar una enfermedad hepática al haber aumentado su supervivencia. En algunas series hospitalarias, la hepatopatía por VHC es una de las primeras causas de muerte no asociada a inmunodeficiencia<sup>40-50</sup>.

La mayor mortalidad pre-sida en UDVP estaba ya claramente asociada a enfermedad hepática en la época previa al TARGE<sup>37,51</sup>. En un hospital de Madrid, la enfermedad hepática descompensada representó un 8,6% de los ingresos hospitalarios durante un período de 4,5 años. De estos episodios, el 8,7% fueron debidos a la infección por el VHC, siendo la hepatopatía viral crónica la quinta causa de muerte hospitalaria en sujetos VIH positivos<sup>40</sup>. El estudio CHORUS (*Collaborations in HIV Outcomes Research USA*), con un seguimiento de 4.416 sujetos infectados por el VIH, detectó una mortalidad el 25% por causas diferentes al sida durante el período comprendido entre agosto de 1997 y noviembre de 1998. De estos fallecimientos, el 72% fueron atribuidos a enfermedad hepática terminal. En hemofílicos del Reino Unido, en la época pre-TARGE la mortalidad por enfermedad hepática fue 20 veces superior en sujetos VIH negativos infectados por el VHC comparados con la población general y

94 veces superior en varones coinfectados por el VHC y el VIH<sup>37</sup>.

Sin embargo, que la coinfección por VHC acelere la progresión de la infección por VIH y la pérdida de linfocitos CD4 es un aspecto muy controvertido. Es importante tener en cuenta que el peor pronóstico y la más rápida progresión de la infección por VIH en los sujetos coinfectados podría estar más relacionada con un peor acceso y una menor adhesión al TARGE que con la propia coinfección por el VHC.

Otro tipo de evidencia sugiere que la progresión de la infección por el VIH no está afectada por la coinfección por VHC. En España, hasta finales de 1996, la mediana de progresión a sida desde la primoinfección era de 10 años, similar a la de otros países europeos, y sin diferencias importantes entre las categorías de transmisión con diferentes prevalencias de infección por el VHC<sup>52,53</sup>. Si ésta acelerase la progresión de la infección por VIH, habríamos visto claras diferencias en la progresión a sida, descenso de linfocitos CD4 y mortalidad entre las diferentes categorías de transmisión (nivel C). Por otra parte, también habríamos encontrado diferencias geográficas en las tasas de progresión en países con similares sistemas sanitarios pero con prevalencias de infección por el VHC diferentes. Este hecho tampoco se ha observado.

Los trabajos que han estudiado el efecto de la infección por el VHC sobre la progresión de la infección por VIH proporcionan resultados opuestos entre sí. Piroth et al describieron una mayor progresión de la infección por VIH en sujetos coinfectados por el VHC en la época anterior al TARGE<sup>54</sup>. En otro estudio más reciente de 812 pacientes infectados por VIH con fecha de infección conocida, 89 de los cuales estaban coinfectados por VHC, los mismos autores no observaron una mayor progresión inmunológica, medida por la disminución de linfocitos CD4, aunque sí una mayor progresión clínica, definida como progresión a sida, disminución del índice de Karnofsky, pérdida de peso y/o muerte de cualquier causa<sup>55</sup>.

Dorrucchi et al, en una cohorte de 416 individuos con fechas de seroconversión al VIH conocidas, de los cuales el 51% estaban coinfectados por VHC, no encontraron diferencias en la progresión a sida (HR, 0,96) ni a una cifra de linfocitos CD4+ inferior a 100 células/ $\mu$ l<sup>56</sup>.

En un estudio reciente de 1.742 pacientes VIH positivos, la coinfección por el VHC no se asoció con un mayor riesgo de infección oportunista o muerte. Los sujetos infectados por el VHC (45% de la cohorte) eran más mayores, con predominio de raza negra, habían usado o usaban drogas en una mayor proporción y tuvieron una menor exposición al TAR. Aunque el análisis univariado reveló un riesgo de muerte mayor (OR: 1,74) en sujetos coinfectados con cifra de linfocitos CD4+ entre 50 y 200 células / $\mu$ l, la infección por el VHC no se asoció a una mayor mortalidad en el análisis multivariado que tenía en cuenta las diferencias previamente descritas entre ambos grupos. Esto sugiere que los pacientes coinfectados eran diferentes a los no coinfectados y que tenían menor probabilidad de ser tratados con TAR<sup>57</sup>.

Grub et al describen una tasa de progresión a sida y muerte de casi el doble (HR, 1,7) en sujetos positivos para el VIH coinfectados por VHC, aunque no se detectó un aumento significativo de hepatopatía terminal en los coinfectados (seis sujetos; 0,5%) comparado con los no coinfectados (dos sujetos; 0,1%). En los sujetos coinfectados se observaba un aumento del porcentaje de muertes atribuibles al VIH (3,5% frente a 2,4%), de muertes por sobredosis (2% frente a 0%), de otras causas de muerte (2,6% frente a 1%) y de muertes por causas desconocidas (1% frente a 0,4%). También describen una peor recuperación de la cifra de linfocitos CD4+ en respuesta al TAR. Por tanto, el mayor riesgo de muerte en los pacientes coinfectados se asoció a infección por el VHC más que a la presencia de hepatopatía terminal, por lo que los autores sugieren que el mecanismo podría estar mediado por una aceleración de la pérdida de linfocitos CD4+<sup>58</sup>. Sin embargo, los autores ofrecen como explicación alternativa, tanto en la discusión del artículo como en respuesta a la correspondencia a la que dio lugar el trabajo, que la coinfección por VHC podría ser más un marcador de mayor progresión que un factor causal<sup>59</sup>. El grupo del Hospital Carlos III de Madrid ha descrito que los pacientes coinfectados por el VHC y el VIH presentan una peor evolución inmunológica y virológica, sin que estas diferencias puedan ser atribuidas a una menor tasa de indicación de TAR ni a una peor adhesión<sup>60</sup>.

Por último, es importante señalar que la hepatopatía crónica por VHC puede alterar

la eficacia del TAR favoreciendo su toxicidad. Se ha descrito un mayor riesgo de hepatotoxicidad por IP, especialmente con ritonavir, en pacientes coinfectados por VHC (véase más adelante). El metabolismo hepático alterado de algunos antirretrovirales en pacientes con peatopatía crónica por VHC podría incrementar sus concentraciones máximas y, con ello, cualquier tipo de toxicidad dependiente de la dosis. En este sentido, se ha comunicado un mayor riesgo de nefrolitiasis con clínica (OR: 2,8; IC del 95%, 1,1-7,7) en un estudio de pacientes infectados por VIH con y sin hepatopatía por VHC o VHB tratados con indinavir<sup>61</sup>.

En resumen, existen evidencias para afirmar que la infección crónica por VHC aumenta la morbimortalidad de los pacientes positivos para el VIH, pero no existen evidencias definitivas de que la infección por VHC acelere la progresión de la infección por VIH incrementando la pérdida de linfocitos CD4+. Sin embargo, existen evidencias que sugieren que en la era del TAR los pacientes coinfectados por VHC-VIH tienen una mayor dificultad para beneficiarse de dicho tratamiento (*nivel B*). Actualmente no puede establecerse una recomendación de tratar la infección por VHC sustentada en el objetivo de evitar o desacelerar la progresión de la enfermedad por VIH.

### **Impacto de la infección por el VIH sobre la historia natural de la infección por el VHB**

Tras la infección por el VHB, los pacientes desarrollan un cuadro de hepatitis aguda que se resuelve espontáneamente en la mayoría de los casos. El 90% de los niños infectados por transmisión vertical y el 5%-10% de los adultos infectados desarrollarán hepatitis crónica. El curso de la hepatitis crónica es variable, la mayoría de los casos tienen una evolución benigna y sólo del 15%-20% de los pacientes que adquirieron el VHB en la edad adulta desarrollarán cirrosis en el transcurso de los siguientes 20 años, con una tasa de cirrosis en personas con infección crónica por el VHB de 1,5-2,5 por 100 pacientes/año. El VIH afecta la historia natural de la hepatitis B aumentando el riesgo de desarrollar hepatitis crónica por el VHB. La coinfección por VIH y VHB se ha asociado a una probabilidad de cronificación más elevada, a un mayor riesgo de reactivación de la infec-

ción crónica por VHB y a una eliminación más lenta del antígeno HBe (12%) en comparación con los VIH negativos (49%) a los 5 años de seguimiento.

Inicialmente se describió una menor actividad inflamatoria hepática en los pacientes con infección crónica por el VHB coinfectados por VIH, lo que sugería un curso más benigno de la hepatopatía<sup>62</sup>. Sin embargo, posteriormente se evidenció la mayor agresividad clínica de la hepatopatía por VHB en sujetos VIH positivos, al presentar estos pacientes títulos más elevados de ADN del VHB y de ADN polimerasa, una mayor prevalencia de antígeno HBe en suero y mayor expresión del antígeno HBe en los hepatocitos, todos ellos marcadores de una mayor replicación del VHB. Además, los pacientes coinfectados tienen una menor tasa de seroconversión espontánea a anti-Hbe, lo que aumenta su potencial de transmisibilidad<sup>65</sup>. La mayor actividad de la ADN polimerasa se asocia en estos pacientes con valores más bajos de ALT, sugiriendo un nivel de replicación viral más elevado, pero una respuesta inflamatoria de menor intensidad en el hígado como reflejo de una función inmunológica alterada<sup>65</sup>.

Un reciente estudio sobre la influencia del VIH en la hepatitis crónica B realizado en 132 homosexuales coinfectados de nuevo sugiere que VIH se asocia a una mayor replicación del VHB y a un mayor riesgo de fibrosis, pero no de inflamación, apuntando la hipótesis de que, a pesar de la inmunodeficiencia por VIH, la progresión de la fibrosis puede ocurrir en presencia de una actividad inflamatoria mínima. Otro hallazgo del estudio fue que los valores de ALT son significativamente más bajos en los pacientes VIH positivos que en los VIH negativos. El estudio excluye otros virus o agentes hepatotóxicos, como el alcohol. Estas observaciones son consistentes con la patogenia inmunológica del VHB en sujetos VIH positivos, donde la inmunodepresión asociada al VIH está asociada a una menor inflamación hepática<sup>64</sup>.

El riesgo de desarrollar cirrosis fue 4 veces más elevado y el grado de fibrosis más intenso en un estudio que comparó biopsias hepáticas de pacientes coinfectados con aquéllas de sujetos VIH negativos. Esto sugiere que el proceso de fibrogénesis está facilitado en los pacientes VIH positivos, aun con una actividad inflamatoria menor y por ello se observan mayores grados de fibrosis hepática.

En resumen, la infección por VIH no protege a los pacientes infectados por el VHB del desarrollo de enfermedad hepática avanzada sino, al contrario, favorece la progresión de la fibrosis. Especialmente ahora que el TAR permite una mayor supervivencia de los pacientes infectados por el VIH y, por tanto, facilita el desarrollo de hepatopatía por VHB, la infección por VHB debe considerarse como un proceso más a tratar en estos pacientes (nivel C).

### **Efecto de la infección por el VHB sobre la progresión de la infección por VIH**

Existen datos que sugieren que las proteínas del gen X del VHB estimulan la replicación del VIH *in vitro*<sup>65</sup>. La progresión de la inmunodeficiencia por VIH similar en diferentes poblaciones respecto a la prevalencia de infección por el VHB contradice la influencia de ésta sobre la historia natural de la infección por VIH. Los datos de cohortes apuntan en la misma dirección<sup>58,66</sup>. Por último, al igual que con la hepatopatía por VHC, la hepatopatía por VHB puede estar implicada en una menor tasa de respuesta y una mayor toxicidad de los antirretrovirales, actuando indirectamente como marcador de progresión.

### **Otros factores que influyen en la progresión de las hepatopatías en pacientes positivos para el VIH**

El consumo de sustancias hepatotóxicas, como el alcohol, y muchos de los fármacos empleados en el tratamiento de la infección por VIH, en especial el TAR, pueden influir en la gravedad de la lesión hepática<sup>24</sup>. El análisis de esta influencia, por su implicación en las medidas de prevención secundaria, será discutido en la sección de prevención.

### **Conclusiones y recomendaciones desde la historia natural de la coinfección por el VIH y los virus hepatotropos**

1. El TAR ha reducido la progresión de la infección por VIH y ha permitido el desarrollo de otras enfermedades con períodos de la latencia clínica más largos, como la enfermedad hepática por VHB y por VHC, que no están tan estrechamente relacionados con la inmunodeficiencia como los otros procesos oportunistas que definen el SIDA (nivel B).
2. El impacto del VIH sobre la historia natural de la infección por el VHC está

relativamente bien establecido, existiendo suficiente evidencia para sugerir que el VIH acelera la progresión de la infección por el VHC a enfermedad hepática grave y el desarrollo de cirrosis con períodos de latencia menores en los sujetos VIH positivos (nivel B).

3. La infección por VHC influye también sobre la infección por el VIH, existiendo una mayor morbimortalidad atribuible a enfermedad hepática en sujetos coinfectados. Si la coinfección por el VHC acelera la progresión de la infección por VIH es un aspecto más controvertido donde no hay un claro consenso y puede que las diferencias encontradas se deban a los distintos diseños, criterios de inclusión y análisis realizados en los diferentes estudios.
4. La coinfección por VIH modifica la historia natural de la infección por el VHB, prolongando el período de infectividad y condicionando una mayor progresión a fibrosis hepática (nivel C).
5. Desde un punto de vista práctico, en los pacientes con infección por VIH y hepatitis crónica por el VHC o por el VHB debe considerarse el manejo de la hepatopatía en su más amplio sentido (prevención primaria, control de factores de progresión modificables y tratamiento antiviral) (nivel C). Esta recomendación se basa fundamentalmente en la diferente historia natural de la hepatitis virales crónicas en los coinfectados, con mayor riesgo de desarrollo de enfermedad hepática avanzada y una mayor morbimortalidad.

## Diagnóstico de las infecciones por los virus de la hepatitis en los pacientes infectados por el VIH

### Virus de la hepatitis A

Como ocurre con el resto de las hepatitis virales, el diagnóstico de la infección por el VHA es serológico. Los objetivos que se persiguen en este caso son diagnosticar la infección aguda o conocer si el paciente es susceptible al virus, habida cuenta de la posibilidad de vacunarlo. El planteamiento que se aplica a la población general es también de aplica-

ción en los pacientes infectados por VIH. En nuestro medio cabe establecer las siguientes consideraciones:

1. España es un país considerado de endemicidad moderada para el VHA, si bien está en clara recesión en los últimos años, acercándonos a los estándares de nuestro entorno socioeconómico.
2. Los pacientes infectados por el VIH tienen un riesgo superior de adquirir la infección respecto al de la población general. Esto es más probable en los pacientes homosexuales. En éstos también es posible la coinfección primaria de ambos virus, VHA y VIH.
3. Cabe la posibilidad de una mayor morbilidad del VHA en los pacientes con un estadio de sida muy avanzado.
4. Se ha sugerido que el riesgo de desarrollo de hepatitis fulminante es superior en los pacientes que sufren una hepatopatía crónica, lo que no es raro en pacientes infectados por el VIH, bien sea debido a los medicamentos o a la infección de otros virus hepatotropos muy prevalentes en este grupo de población (VHC, VHB).
5. En la actualidad disponemos de una vacuna efectiva frente al VHA.

### *Diagnóstico serológico de la infección por el VHA*

Las técnicas moleculares y el cultivo carecen de aplicación en este ámbito. El diagnóstico es exclusivamente serológico.

El diagnóstico de la infección aguda se lleva a cabo mediante la detección de anticuerpos anti-VHA de la clase IgM. La técnica más habitual es el ELISA de captura, para lo que existen sistemas comerciales suficientemente fiables. Los anticuerpos IgM coinciden con los síntomas y la excreción fecal del virus y se negativizan, generalmente, al cabo de 2-3 meses, aunque en algunos casos se detectan durante un tiempo más prolongado.

La detección de anticuerpos de la clase IgG tiene utilidad para conocer el estado inmunitario del paciente y determinar la oportunidad de vacunarlo. Los anticuerpos IgG se desarrollan de manera progresiva a lo largo de la fase aguda de la infección y permanecen prácticamente de por vida. Existen sistemas comerciales (ELISA) que facilitan su detección de forma fiable. Los pacientes infectados por VIH muy inmunodeprimidos

(< 100 linfocitos CD4+/ $\mu$ l) pueden presentar una serología falsamente negativa frente a VHA<sup>67</sup>.

### Virus de la hepatitis B y delta

El diagnóstico de la infección por el VHB se basa en la detección del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) en el suero del paciente y en la determinación de anticuerpos frente al antígeno del *core* (anti-HBc) y frente al HBsAg (anti-HBs). El hallazgo de anticuerpos anti-HBc de clase IgM se toma habitualmente como indicativo de infección primaria aguda, y la presencia de anticuerpos anti-HBs como marcador de resolución de la infección e inmunidad frente a la reinfección. En los portadores crónicos el estudio del sistema formado por el antígeno «e» del VHB (HBeAg) y sus anticuerpos específicos (anti-HBe) y la detención del genoma viral en el suero, bien por hibridación molecular o por amplificación genómica (marcadores de replicación), son herramientas útiles para delimitar el carácter de las relaciones virus-hospedador en cada momento. HBeAg es un marcador de replicación activa e infectividad y se asocia a títulos elevados de ADN VHB en el suero. La seroconversión de HBeAg a anti-HBe se asocia a desaparición del ADN de VHB en sangre y a mejoría clínica. En algunos casos, el VHB presenta una mutación en la región pre-*core* que evita la expresión del HBeAg. En estos casos el paciente presentará enfermedad hepática activa con HBsAg positivo, ADN-VHB detectable en el suero y HBeAg en el suero negativo.

Por lo que respecta específicamente al diagnóstico de la infección por el VHB en los pacientes infectados por el VIH, cabe hacer algunas consideraciones particulares:

1. La mayor tasa de cronificación debido a sus diferencias en la respuesta inmunológica celular y, por idéntica razón, su mayor tendencia a permanecer como portadores crónicos con una alta replicación viral.
2. La posibilidad, no demostrada pero sustentada por datos indirectos, de que la inmunodepresión celular profunda pueda facilitar la reactivación del VHB «latente» en individuos con marcadores previos de inmunidad.
3. La circulación del VHD dentro de este grupo, muy especialmente en los pacientes UDVP.
4. La posibilidad de vacunar a los pacientes que no estén coinfectados con el VHB y la menor tasa de respuesta inmunológica específica que presentan.

### Uso e interpretación de los marcadores serológicos de infección

**Pruebas diagnósticas.** En los pacientes infectados por el VIH, los marcadores serológicos de infección por VHB se aplican según las pautas y técnicas diagnósticas generales<sup>68</sup>. Las pruebas y sistemas comerciales para detectar dichos marcadores utilizan los métodos de enzimoimmunoanálisis y, en términos generales, son fiables. Los métodos moleculares que detectan el ADN del VHB se basan en la amplificación de la señal de hibridación (captura de híbrido [Digene] o ADN ramificado [Chiron-Bayer]) o en la amplificación mediante PCR (Roche).

Siempre que se detecte una infección aguda o crónica por VHB en un paciente UDVP se deben realizar pruebas específicas para el diagnóstico de la coinfección o la sobreinfección por el VHD. Para ello, la detección de IgM anti-VHD puede utilizarse como marcador de coinfección o sobreinfección aguda, en tanto que la de anti-VHD total o IgG será útil para identificar a los portadores crónicos de VHB que lo sean también del VHD. Por el contrario, la detección del antígeno del VHD presenta muy bajo rendimiento y no se recomienda. La detección del ARN del VHD es una técnica compleja cuya utilidad clínica es escasa.

### Algunas situaciones peculiares en los pacientes infectados por el VIH:

1. En los pacientes infectados por el VIH no es raro detectar, en los estudios sistemáticos de diagnóstico, la *coexistencia de HBsAg y anti-HBs* en el suero de algunos pacientes. En la inmensa mayoría de las ocasiones ambos marcadores se confirman tras realizar las correspondientes pruebas de neutralización y, por tanto, el patrón indica la presencia de una infección activa por el VHB en presencia de anti-HBs. Se especula con la idea de que el VHB pueda establecer una infección latente en algún tejido no identificado del organismo y que, en situación de inmunodepresión celular profunda, el virus latente pueda reactivar y reanudar la producción de HBsAg

y de partículas completas, si bien nunca se ha demostrado de forma convincente<sup>69</sup>. Es conocido que este patrón serológico puede acompañarse de marcadores de replicación viral positivos e incluso de lesiones hepáticas atribuibles al VHB.

Otra posibilidad de coexistencia de ambos marcadores se debe a la presencia de cepas del VHB con mutaciones significativas en la región del genoma en la que se codifican los epítomos inmunodominantes del determinante antigénico «a» del HBsAg. Algunas de estas variantes no son reconocidas por los anticuerpos anti-HBs inducidos por una infección previa por una cepa salvaje de VHB o por la vacunación. Así, esta segunda infección podría generar un patrón de coexistencia de HBsAg y anti-HBs en el curso del paciente. Este tipo de mutantes se ha encontrado en España, especialmente en pacientes UDVP, por lo que se debe complementar esta posibilidad<sup>70</sup>.

2. La *detección de anti-HBc total en ausencia de HBsAg y anti-HBs* (patrón de anti-HBc aislado o *anti-HBc alone*) es muy común en los pacientes infectados por el VIH, especialmente en los UDVP. Por ejemplo, en pacientes UDVP con alta prevalencia de infección por VHB (70% en la cohorte del Centro Sandoval de España) hasta un 30% de ellos presentarán un patrón de *anti-HBc alone*. La interpretación de un patrón de anti-HBc aislado depende de la probabilidad de que el paciente haya sido infectado por el VHB.

En la población general, donde la prevalencia de infección por el VHB es baja, este patrón suele ser infrecuente y debido en la mayor parte de los casos a una reacción inespecífica de las técnicas de detección de anti-HBc (falso positivo). En menor proporción corresponderá a infecciones crónicas silentes, a una infección aguda reciente en fase de resolución (fase ventana), o una infección antigua y resuelta con disminución de los anti-HBs hasta valores indetectables. Para dilucidar el escenario de que se trata se recomienda la determinación de ADN viral por métodos altamente sensibles y/o la valoración de la aparición en el tiempo de anti-HBs de forma espontánea, o bien su cinética

de aparición tras una dosis de vacuna frente a VHB<sup>71</sup>.

Sin embargo, en la población con una alta posibilidad de estar infectada por el VHB, como son los pacientes positivos para el VIH en general, el patrón anti-HBc aislado es relativamente frecuente y suele indicar una inmunización por infección por el VHB activa o pasada (verdadero positivo) y, por tanto, sin indicación de vacunación. En un estudio clásico se demostró cómo los pacientes coinfectados por VIH con infección pasada por VHB tienden a perder con el tiempo el marcador anti-HBs con mayor frecuencia que la población sin infección por el VIH, lo que explicaría la prevalencia más elevada del patrón anti-HBc aislado en pacientes positivos para el VIH<sup>72</sup>. Por otras razones desconocidas este patrón tiende a ser más frecuente cuando existe una infección crónica por el VHB y se asocia con una lesión hepática más grave que los casos con infección crónica por el VHB sin marcadores de infección por VHB<sup>73</sup>. La mejor evidencia hasta la actualidad de que el patrón anti-HBc aislado indica inmunización frente a VHB en la población con una elevada prevalencia de infección por VHB es la realizada por Quaglio et al<sup>74</sup>. Entre 497 pacientes con historia de UDVP (el 31% positivos para el VIH) con este patrón, tras 4 años de seguimiento con determinaciones serológicas una vez al año, no se detectó ningún caso de hepatitis aguda ni la aparición de *novo* de HBsAg. En el 81% de los casos se mantuvo el patrón anti-HBc aislado y el 19% se observó la aparición de anti-HBs probablemente como efecto *booster* acontecido de forma natural. Por el contrario, en una población control de UDVP susceptibles a infección por VHB hubo un 11% de seroconversión durante el mismo período. Esto apoya la protección frente a la infección por el VHB asociada al patrón serológico de anti-HBc aislado y la ausencia de indicación de vacunación en estos casos cuando se trata de población con una elevada prevalencia de infección por VHB, incluso si están coinfectados por el VIH. Otro estudio con un cohorte de 240 pacientes ha confirmado recientemente estos resultados<sup>75</sup> (nivel B). Sin embargo, es importante recordar que en estos pacientes el patrón anti-HBc aislado indica inmunización, pero no discrimina entre infección activa o pasada. En la cohorte suiza, este patrón se asoció con frecuencia con

replicación viral de VHB a bajo nivel, demostrada mediante determinación de ADN de VHB en suero y, por tanto, con riesgo de reactivación o progresión de la infección por VHB<sup>75</sup>. Esta posibilidad conviene tenerla en cuenta, ya que estos pacientes podrían tener exacerbaciones de la hepatitis B en diferentes circunstancias asociadas a la infección por el VIH, por ejemplo, el inicio del TAR, en la interrupción de un TAR que incluya lamivudina o tras el desarrollo de mutaciones de resistencias a lamivudina<sup>76,77</sup>.

#### *Evaluación y seguimiento virológico del tratamiento antiviral en los portadores crónicos*

Cuando se trata de valorar el inicio de la terapia antiviral en un portador crónico del VHB, el único factor predictivo claramente establecido es que el paciente haya o no seleccionado cepas de VHB pre-C defectivas antes de comenzar dicho tratamiento, ya que estas cepas son marcadamente resistentes a los tratamientos con interferón. En la actualidad no disponemos aún de técnicas adecuadas para abordar la detección molecular de estas cepas fuera de los laboratorios muy especializados. Sin embargo, la mera detección de ADN viral en un portador de HBsAg positivo para anti-HBe es de por sí suficientemente sugerente de infección por una cepa pre-C defectiva como para poder establecer dicha conclusión.

Una vez iniciada la terapia, la cuantificación del ADN viral facilita un seguimiento muy preciso de su efecto sobre la replicación del virus. Los métodos cuantitativos de hibridación molecular, capaces de detectar concentraciones de hasta 1 pg/ml, resultan muy adecuados para este fin, ya que ofrecen una cuantificación más precisa y reproducible que otros.

En los últimos meses, la lamivudina ha interrumpido con fuerza como base de una terapia alternativa a los interferones en la hepatitis B crónica. Sin embargo, la aparición y selección de variantes resistentes al fármaco durante el tratamiento es un problema conocido. Existe en el mercado un método de hibridación reversa en tira (LiPA) diseñado para detectar la aparición de las principales mutaciones asociadas a la resistencia a este antiviral, por lo que esta técnica podría tener utilidad en el seguimiento de los pacientes tratados con dicho fármaco, si bien sus pau-

tas de uso e interpretación no están aún claramente establecidas.

#### **Virus de la hepatitis C (VHC)**

El diagnóstico de la infección por el VHC es fundamentalmente serológico y se realiza por detección de anticuerpos específicos (anti-VHC). La presencia de anti-VHC en el suero refleja un contacto previo con el virus e indica, en la mayoría de los casos, la presencia de una infección persistente. Aun cuando la presencia de anticuerpos específicos pueda ser, en ocasiones, consecuencia de una infección pasada y resuelta, estos anticuerpos no protegen frente a eventuales reinfecciones. La detección directa de antígenos complementa el diagnóstico<sup>78</sup>.

Este planteamiento diagnóstico, aplicable para el conjunto de la población, es válido para los pacientes seropositivos para VIH. Sin embargo, existen algunas características diferenciales a tener en cuenta a la hora de seleccionar las pruebas diagnósticas de la infección por el VHC en esta población.

1. La prevalencia de la infección por el VHC en la población infectada por el VIH es muy superior a la que existe en la población general (9%-40% frente a 1%-2%) y en algunas poblaciones coinfectadas, como UDVP ex UDVP y hemofílicos, llega al 90%, lo que condiciona que el valor predictivo positivo de las pruebas de detección de anticuerpos anti-VHC sea muy elevado. En consecuencia, la determinación de anti-VHC debe realizarse sistemáticamente en pacientes con infección por el VIH. En los pacientes positivos para anti-VHC en las pruebas de cribado y que pertenezcan a grupos de alto riesgo de infección por VHC no será, en general, necesario realizar pruebas de confirmación para determinar la coinfección por VHC (nivel C).
2. Salvo en los estadios más avanzados de la infección por el VIH, la respuesta inmunológica humoral será normal en estos pacientes, tanto durante la infección aguda como a lo largo de la infección persistente. Por tanto, no es de esperar que el diagnóstico mediante detección de anti-VHC vaya a plantear problemas en la gran mayoría de los pacientes infectados por el VIH<sup>79</sup>.

3. El mayor riesgo de exposición repetida al VHC hará que las reinfecciones y las infecciones múltiples por cepas pertenecientes a distintos genotipos sean también más frecuentes en ellos. Por tanto convendrá tomar en cuenta esta circunstancia a la hora de plantear e interpretar las pruebas de diagnóstico de la infección por VHC en los pacientes infectados por el VIH.
4. El diagnóstico de la infección crónica por técnicas moleculares o de detección directa de virus es de esperar que resulte más fácil, ya que la concentración de virus en sangre tiende a ser más alta que en los pacientes inmunocompetentes.
5. El mayor riesgo de exposición a la infección que van a presentar muchos de ellos sí aconseja considerar algunas cuestiones específicas en lo que se refiere al seguimiento de los que aún no se hayan infectado y a la interpretación de los resultados que se obtengan mediante algunas de las técnicas al uso.

#### *Detección de anticuerpos anti-VHC*

*Descripción de las técnicas.* Las técnicas de detección de anticuerpos anti-VHC se clasifican en métodos de cribado y de confirmación. Ambas tienen limitaciones diagnósticas, ya que no permiten distinguir entre infección activa (aguda o crónica) e infección resuelta, pueden ser negativas durante el período inicial de la infección (hasta 3-6 meses tras la exposición), pueden resultar falsamente negativas en pacientes inmunocomprometidos, como con infección por el VIH avanzada, inmunodeficiencias humorales, postrasplante de órganos o insuficiencia renal, e incluso puede haber falsos positivos cuando se utilizan pruebas de cribado en situaciones de bajo riesgo o en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Las pruebas de cribado incluyen fundamentalmente las pruebas de ELISA de segunda y tercera generación que han reemplazado, hoy día, a las de primera generación por su mayor sensibilidad y especificidad y porque acortan significativamente el período de ventana de la infección aguda. Como la prevalencia de la coinfección por el VHC es muy elevada en los pacientes infectados por el VIH, el valor predictivo positivo de los ELISA modernos es muy elevado (tabla 2). Aunque en algunos laboratorios las pruebas de tercera generación han reemplazado a las de segunda como pruebas

TABLA 2. Detección de anti-VHC<sup>1</sup> por ELISA

Prueba	Sensibilidad (%)	Valor predictivo positivo	
		Baja prevalencia	Alta prevalencia
Primera generación	70-80	50-50	70-85
Segunda generación	92-95	50-61	88-95
Tercera generación	97	25	No establecido

de cribado en poblaciones de alto riesgo, su valor predictivo positivo no está bien establecido, por lo que el beneficio de su aplicación en los pacientes positivos para el VIH no está claro.

Las técnicas de confirmación incluyen el RIBA (*recombinant immunoblot assay*) y el LIA (*line immunoblot assay*), en las que los anticuerpos reaccionan con antígenos colocados en bandas separadas sobre un soporte sólido. Con las pruebas de confirmación se gana en especificidad, pero no deben utilizarse como pruebas iniciales para el diagnóstico. Son aplicables a la confirmación del diagnóstico en casos con ELISA positivo y bajo riesgo de infección.

*Condiciones de utilización.* La detección de anti-VHC mediante técnicas de ELISA es perfectamente accesible para cualquier laboratorio de diagnóstico microbiológico. Convendrá seleccionar aquellos métodos que posean una mejor sensibilidad para detectar los anticuerpos dirigidos contra la proteína no estructural 3 (NS3) del VHC, ya que acostumbran a ser los de aparición más temprana<sup>80</sup>. La experiencia indica que, en pacientes con antecedentes de riesgo (elevada prevalencia), no es necesario acudir sistemáticamente a la confirmación de las muestras reactivas para anti-VHC mediante técnicas de inmunoblot, lo que se aplica particularmente a los pacientes positivos para el VIH con historia de UDVP o hemofílicos<sup>81</sup>. La utilidad de las pruebas de confirmación de anticuerpos anti-VHC queda restringida, en los pacientes positivos para el VIH, a la situación infrecuente de: a) pacientes que no tienen antecedentes de UDVP, hemofilia o transfusión con hemoderivados antes de 1990; b) cuando las pruebas de cribado generan resultados dudosos<sup>82</sup>, y c) cuando las pruebas de detección directa del virus (véase más adelante) resultan negativas en un paciente en las que las pruebas de cribado son positivas.

La interpretación de las técnicas de inmunoblot para confirmación de anti-VHC clasi-

fica como indeterminadas las muestras que presenten reactividad frente a antígenos derivados de una única región del genoma viral. Esta situación puede producirse durante la fase temprana de la seroconversión en la infección primaria aguda y, en este caso, suele generar patrones de anti-NS5 o anti-*core* aislados y se acompaña siempre de viremia detectable por las técnicas de detección directa de virus. Si las técnicas de detección directa del virus son negativas indican que el resultado indeterminado se debe a reacciones inespecíficas y pocas veces reflejan la presencia real de anti-VHC (falso positivo)<sup>82</sup>.

Por último, aun cuando la calidad de los equipos comerciales disponibles para la detección de anti-VHC es, en general, elevada, conviene recordar que, en los pacientes infectados por el VIH, es posible enfrentarse con muestras tomadas en el transcurso de la infección primaria aguda<sup>85</sup>. Si se sospecha esta circunstancia, hay que buscar las pruebas más sensibles y, en caso de ser negativas, repetir el diagnóstico en otras muestras diferidas en el tiempo. Si existiese una urgencia diagnóstica (por ejemplo, si se va a considerar tratamiento de infección aguda por VHC), puede recurrirse a los métodos de detección directa de virus (véase más adelante).

#### *Detección directa de virus de hepatitis C*

**Descripción de las técnicas.** La detección directa del VHC se realiza mediante métodos moleculares. Lo habitual es el empleo de sistemas comerciales. De ellos, los utilizados con más frecuencia son los métodos de PCR (Amplificador de Roche), que existen en versiones cualitativas y cuantitativas. Las técnicas cualitativas son, por norma, más sensibles que las cuantitativas. Recientemente, se ha empezado a comercializar otra técnica de detección de genoma de diferente fundamento que la PCR. Se trata del sistema Versant TMA (*transcription mediated amplification*), comercializado por Bayer<sup>84</sup>. Las principales características se resumen en la tabla 3.

En cuanto a las técnicas cuantitativas, igualmente disponemos de dos sistemas comercializados por las mismas compañías: la amplificación mediante una PCR competitiva (Monitor, Roche) y la amplificación de señal del sistema bDNA 2.0 (Versant, Bayer). Tradicionalmente, el método de PCR se ha considerado mucho más sensible que el mé-

**TABLA 3. Características de las técnicas cualitativas de detección directa del VHC<sup>1</sup>**

	<b>PCR Amplificador Cobas 2.0</b>	<b>Versant TMA</b>
Sensibilidad	100-1000 copias/ml (20-200 U/ml)	50-100 copias/ml (10-20 U/ml)
Genotipos	1, 2, (3, 4, 5, 6)	1, 2, 3, 4, 5, 6
Ventajas principales	Mayor experiencia en general Tecnología más asumida por los laboratorios	Mayor sensibilidad Mayor discriminación respuesta al tratamiento Bajo riesgo de contaminación

todo bDNA pues, mientras éste detectaba a partir 200.000 copias/ml, el primero tenía un límite de 1.000 copias/ml. Sin embargo, cuando se ha dispuesto de un patrón en unidades internacionales se ha podido observar que las diferencias no son tan marcadas, pues las cuantificaciones no eran equivalentes para ambos sistemas. Por el contrario, el bDNA es más robusto y reproducible, cuantifica mejor los genotipos distintos del genotipo 1 y presenta un mayor intervalo de linealidad. Recientemente se ha comercializado una nueva versión del método Bayer (bDNA 3.0) para el que sus fabricantes señalan un límite de detección en torno a 2.500 copias/ml (factor de conversión de copias a U/ml 1/5,2 según el fabricante Bayer Diagnostics), pero del que no se dispone de una amplia experiencia.

En fechas recientes se ha introducido en el mercado un método de ELISA capaz de detectar el VHC en el suero por captura de la proteína *core* mediante anticuerpos monoclonales tras romper las partículas virales. En su versión inicial, la técnica sólo era capaz de detectar la viremia durante el período de ventana de la infección aguda o en los raros casos en los que no se produce respuesta de anticuerpos frente a ese antígeno<sup>85</sup>. La segunda generación, comercializada muy recientemente (track-C, Ortho Clinical Diagnostics) es capaz de detectar viremias iguales o superiores a  $5 \times 10^4$ /ml (1,5 pg de antígeno *core*/ml) en presencia de anticuerpos, lo que haría posible detectar y cuantificar la presencia del virus en la inmensa mayoría de los portadores crónicos no sometidos a tratamiento antiviral y, en consecuencia, su uso amplio como técnica de diagnóstico<sup>86</sup>.

**Condiciones de aplicación.** Las pruebas de detección directa de virus están indicadas con dos fines principales: el diagnóstico de la

infección aguda durante el período de ventana (si existe una urgencia diagnóstica real) y la evaluación de los pacientes candidatos a recibir terapia antiviral específica. Excepcionalmente habrá que recurrir a las pruebas de detección directa para el diagnóstico de la infección por VHC en pacientes con sospecha de serología anti-VHC falsamente negativa (poblaciones de alto riesgo con elevación de transaminasas) o para el diagnóstico en caso de transmisión vertical.

En pacientes con sospecha de infección aguda por VHC, la detección directa de virus estaría indicada ante cualquier paciente negativo para anti-VHC que se considere en riesgo de haber sufrido una exposición al virus durante las 6-8 semanas anteriores a la toma de la muestra. Durante el período de ventana, la concentración de virus en sangre acostumbra a ser muy elevada (equivalente a  $10^6$ - $10^8$  copias/ml medidas por PCR cuantitativa), por lo que la sensibilidad de la técnica que se utilice no será un factor limitante. Tanto la detección de antígeno *core* del VHC mediante ELISA como cualquier procedimiento cualitativo para detección del genoma viral (PCR, etc.) resultan igualmente útiles en esta situación. Sin embargo, el período de ventana de la infección aguda por VHC termina siempre con la aparición de anticuerpos específicos, a excepción de los pacientes inmunodeficientes humorales (caso de pacientes con sida muy avanzado). En consecuencia, se puede optar por confirmar los períodos de ventana comprobando la seroconversión para anti-VHC en una muestra tomada 2 meses más tarde. De esta forma, la aplicación de las técnicas de detección directa del VHC al diagnóstico del período ventana sólo tiene sentido si existe una verdadera urgencia diagnóstica (o se va a considerar el tratamiento temprano).

En el caso de los pacientes candidatos a tratamiento antiviral específico, el sentido de la prueba es comprobar que el paciente es virémico antes del inicio de la terapia, facilitar el conocimiento del genotipo viral con el que se halla infectado y proporcionar una base para valorar posteriormente su respuesta al tratamiento. Durante la infección crónica, las concentraciones de virus en sangre acostumbran a estar en el intervalo de  $10^5$ - $10^6$  copias/ml, de forma que deberán utilizarse métodos cuya sensibilidad analítica sea acorde con dichas concentraciones<sup>87</sup>.

Las técnicas de amplificación genómica mediante PCR son las más habituales, si bien las nuevas versiones de bDNA satisfacen sobradamente estas necesidades. Conviene señalar que la sensibilidad de los métodos de PCR depende, fundamentalmente, del procedimiento de extracción que se utilice y que los métodos más sensibles suelen utilizar extracciones más complejas que requieren de múltiples manipulaciones de la muestra. Esta circunstancia incrementa el riesgo de contaminaciones, limita de manera considerable la capacidad de procesamiento del laboratorio y puede repercutir negativamente en la robustez del método. El nuevo procedimiento de ELISA para la detección de antígeno es de aplicación en este supuesto, si bien no es capaz de facilitar la genotipificación del virus detectado<sup>88</sup>.

Se ha sugerido que la concentración de virus existente en el suero antes de iniciarse la terapia se correlaciona con la posterior respuesta al tratamiento y puede tomarse como un dato útil para seleccionar la pauta terapéutica más adecuada<sup>89</sup>. Para corregir las diferencias entre los resultados obtenidos por las diferentes técnicas de cuantificación del ARN viral del VHC se recomienda expresar el resultado convertido al patrón internacional expresado en Unidades Internacionales (U/ml). Aun así, los estudios intercomparativos demuestran que la variabilidad intrínseca de los resultados no es, en las mejores condiciones, inferior a 0,5 logaritmos por encima y por debajo del valor obtenido (European Union Quality Control Concerted Action, manuscrito en preparación). Quiere esto decir que un resultado cuantitativo de, por ejemplo,  $1,5 \times 10^6$  UI/ml reflejará, en realidad, cualquier concentración situada dentro del rango de  $5 \times 10^5$  a  $4,5 \times 10^6$  U/ml, lo que hay que tener muy en cuenta tanto a la hora de informar el resultado como al interpretarlo con vistas a la adopción de decisiones que puedan afectar al tratamiento del paciente. En el ejemplo propuesto los valores extremos del rango difieren en el pronóstico de respuesta en relación con la viremia VHC ( $>$  o  $<$  800.000 U/ml) y en indicación de tiempo de tratamiento. También se ha sugerido que la disminución de la viremia cuantitativa de VHC a las 4 ó 12 semanas en respuesta al tratamiento anti-VHC puede condicionar la continuidad o interrupción del tratamiento<sup>90-92</sup>. Con objeto de paliar el

efecto de la variabilidad intrínseca de la técnica, se recomienda que, en la medida de lo posible, las muestras de seguimiento de un mismo paciente cuya concentración de virus se desee comparar se analicen en paralelo dentro de un mismo ensayo, cualquiera que sea la técnica utilizada (nivel C).

Por último, cabe destacar que la cuantificación de antígeno *core* mediante el nuevo ELISA de segunda generación es capaz de predecir eficazmente la presencia o ausencia de respuesta al tratamiento en los momentos tempranos del mismo, lo que ampliaría el espectro de técnicas aplicables a este fin<sup>93,94</sup>.

#### *Genotipificación de las cepas del VHC*

En España el genosubtipo 1b es el responsable de más del 70% de las infecciones por el VHC, tanto en los pacientes con una hepatitis crónica como en los donantes de sangre<sup>15,16</sup>. Sin embargo, no ocurre lo mismo en el colectivo de pacientes UDVP, en los que las infecciones debidas al genosubtipo 1a y el genotipo 3 son significativamente más frecuentes<sup>17</sup>. Puesto que las terapias antivirales al uso son más eficaces en los pacientes infectados por este último genotipo, la determinación del genotipo infectante del VHC puede ser un elemento de juicio de gran interés con vistas al tratamiento en los pacientes coinfectados por el VIH<sup>19,20</sup>.

La determinación del genotipo puede realizarse por distintos métodos, requiriéndose siempre la amplificación previa de un fragmento seleccionado del genoma viral mediante PCR. Por lo general, la región 5' no codificante (5'-NC) es la más utilizada como diana. En la actualidad, la técnica de hibridación inversa en tira con sondas específicas de distintos genosubtipos (*Line Probe Assay* [LiPA])<sup>95</sup> es la más común, aunque el análisis del polimorfismo de los fragmentos obtenidos tras digestión con endonucleasas de restricción (RFLP), la amplificación con iniciadores específicos de genotipo y la obtención de la secuencia consenso por secuenciación directa de fragmentos de amplificación son también alternativas válidas. En los UDVP, por su riesgo de exposición repetida, pero también por las posibles reacciones inespecíficas, es posible encontrar patrones mixtos en LiPA. En estas ocasiones la serotipia específica puede ayudar a resolver el conflicto<sup>96</sup>.

#### *Seguimiento virológico de la terapia antiviral*

El tratamiento antiviral de la infección por VHC tiene como objetivo primario la erradicación del VHC. El seguimiento virológico de la terapia antiviral tiene por objeto evaluar la repercusión del tratamiento sobre la replicación del virus y requiere, por tanto, el uso de técnicas de detección directa. Tras el inicio de la terapia, la concentración de virus en sangre puede descender de manera significativa, sin que esto prediga necesariamente el posterior aclaramiento de la viremia. En consecuencia, los métodos que no posean un alto grado de sensibilidad podrán generar resultados negativos en muestras con valores bajos de virus, proporcionando una falsa impresión de que la viremia se ha aclarado. No es infrecuente observar durante el tratamiento un descenso en los valores de virus en sangre hasta las  $10^2$ - $10^3$  copias/ml en pacientes que no aclararán totalmente la viremia más adelante, por lo que resulta adecuado utilizar métodos que permitan detectar estas bajas concentraciones de virus. En este sentido, podrían recomendarse preferentemente las técnicas cualitativas (más económicas y sensibles) para la monitorización y decisiones terapéuticas en el transcurso de la terapia anti-VHC. Sin embargo, el grado de modificación de la viremia por VHC tras el inicio del tratamiento anti-VHC puede definir el resultado del tratamiento a largo plazo, en especial en cuanto al valor predictivo negativo de las modificaciones menos significativas (viremia detectable con descenso de viremia de menos de 1 log al mes de tratamiento o menos de 2 log a 3 meses) sobre la respuesta final<sup>90-92</sup>. En este sentido, algunos autores proponen sustituir las técnicas cualitativas por las cuantitativas para la monitorización de la terapia anti-VHC.

En el momento actual no existe un consenso sobre la técnica de monitorización más adecuada para el seguimiento del tratamiento anti-VHC. Elegiremos en función de las posibilidades del centro, del criterio que hayamos decidido seguir para establecer la continuidad o no del tratamiento anti-VHC y del momento en que estemos evaluando la respuesta. En general podemos decir que los tests cualitativos están indicados para el diagnóstico de la replicación viral activa a fin de considerar el tratamiento antiviral y para comprobar la respuesta al tratamiento.

Los tests cuantitativos están indicados para evaluar la probabilidad de respuesta, tanto pretratamiento como durante el tratamiento.

**Conclusiones y recomendaciones para el diagnóstico (algoritmo fig. 3) y el seguimiento de la infección por el VHC en pacientes infectados por el VIH**

1. La estrategia diagnóstica se basará en las siguientes pruebas de primera línea:

- Detección de anti-VHC mediante técnica inmunoenzimática. Conviene seleccionar métodos con sensibilidad elevada para la detección de anti-NS3. Hay que realizar la confirmación de un resultado positivo mediante inmunoblot sólo en las muestras con resultado dudoso, lo cual no suele ser necesario en los pacientes positivos para el VIH con alto riesgo de exposición a VHC (UDVP, hemofílicos, etc.).

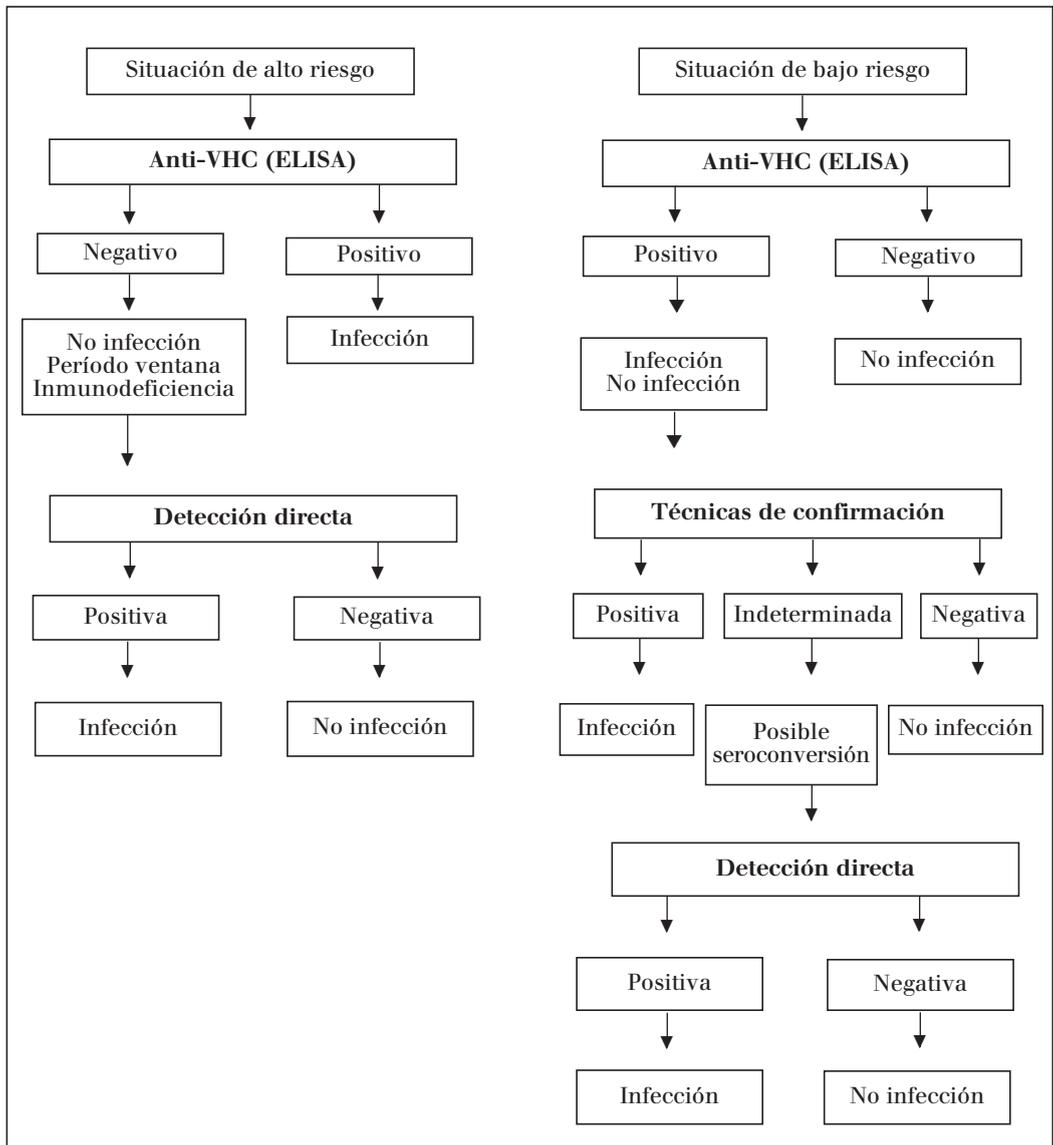


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la infección por VHC.

- Detección directa de virus cuando esté indicada la búsqueda de períodos de ventana o en hepatitis seronegativas con alta probabilidad de infección por VHC. Requerimiento mínimo de sensibilidad: equivalente a  $10^5$  copias/ml. La detección de antígeno *core* mediante ELISA puede utilizarse con este fin.
2. La evaluación de pacientes candidatos a tratamiento anti-VHC se basará en:
    - Detección directa de virus mediante métodos de diagnóstico molecular. Requerimiento mínimo de sensibilidad: en el intervalo de  $10^3$ - $10^4$  copias/ml. Las nuevas técnicas de ELISA para detección de antígeno *core* podrían ser también útiles en un futuro próximo.
    - Genotipificación del virus detectado mediante LiPA, RFLP o PCR con iniciadores específicos de genotipo o secuenciación directa de fragmentos de amplificación. Cuando sea de interés, las infecciones por genotipos múltiples que se detecten mediante LiPA podrán confirmarse por tipificación de los anticuerpos acompañantes.
    - Opcionalmente, cuantificación de la viremia mediante técnicas cuantitativas de diagnóstico molecular. Algunos profesionales prefieren esta opción porque permite un seguimiento más detallado del efecto de los antivirales. La información y la interpretación del resultado deberán realizarse teniendo en cuenta la variabilidad atribuible a cada método de cuantificación, por lo que es importante que este dato esté bien valorado y sea conocido por el usuario.
  3. El seguimiento virológico de la terapia antiviral se realizará mediante:
    - Detección directa de virus mediante métodos de diagnóstico molecular. Requerimiento mínimo de sensibilidad: en el rango de  $10^2$ - $10^3$  copias/ml.
    - Opcionalmente, cuantificación de la viremia mediante técnicas cuantitativas de diagnóstico molecular, con las consideraciones realizadas antes en cuanto al informe y la interpretación de los resultados. Siempre que sea

posible, las muestras a comparar se analizarán en paralelo dentro de un mismo ensayo.

## Manejo clínico de las hepatopatías virales en pacientes infectados por el VIH

### Aspectos generales

Las indicaciones sobre manejo de las hepatopatías en pacientes infectados por el VIH deberán ser individualizadas según la situación de cada paciente. En primer lugar hay que realizar un diagnóstico exacto de cada situación.

En todo paciente infectado por el VIH está indicado realizar, al inicio del seguimiento, un estudio de las transaminasas y serologías anti-VHC, HBsAg, anti-HBc, anti-HBs e IgG del VHA. Además se valorará la existencia de factores modificables causantes de hepatopatía o de progresión de ésta, especialmente consumo de alcohol, drogas o fármacos.

En pacientes positivos para HBsAg se indicará el análisis de ADN-VHB en el suero, HBeAg, anti-HBe, anti-VHD, ecografía abdominal y se valorará la indicación de tratamiento antiviral según los criterios existentes. Se realizarán los consejos para la prevención secundaria de daño hepático.

En pacientes positivos para anti-VHC y transaminasas normales se recomienda la monitorización de las transaminasas.

En pacientes positivos para anti-VHC con hipertransaminemia persistente se recomienda excluir otras causas de hepatopatía y estudio de PCR-VHC cualitativa. Si el paciente es candidato a recibir tratamiento, hay que analizar el genotipo, PCR-VHC cuantitativa y valorar la realización de una biopsia hepática. En todo caso, siempre está recomendada la prevención secundaria de daño hepático.

En pacientes con hipertransaminemia anti-VHC negativo y HbsAg negativo se recomienda descartar otras etiologías, incluido la toxicidad medicamentosa por TAR. Si el paciente se encuentra muy inmunodeprimido puede presentar un anti-VHC falsamente negativo y en este caso se recomienda realizar una PCR-VHC cualitativa.

En pacientes con cirrosis se recomienda la monitorización de la bioquímica hepática y del estudio de coagulación, la determinación

de alfafetoproteína y una ecografía abdominal cada 6 meses y si existen indicios de hipertensión portal, un estudio endoscópico digestivo alto para valorar la existencias de varices esofagogástricas y establecer el criterio de tratamiento de la hipertensión portal.

### **Prevención de las hepatitis virales: vacunas e intervenciones para la reducción de conductas de riesgo**

#### *Prevención primaria de la transmisión*

Si el paciente es VHC negativo se le deberá proporcionar información para que evite las prácticas de riesgo que puedan facilitar su contagio<sup>97</sup> (nivel C).

Si se consigue que el paciente UDVP abandone el uso intravenoso, se elimina la principal vía de transmisión del VHC. A los pacientes que continúan con esta práctica se les debe insistir en las medidas higiénicas que pueden reducir el riesgo (no compartir ni volver a usar jeringuillas, agujas, agua, ni ningún componente utilizado en la preparación de la droga). En este sentido se han promovido los programas de intercambio controlado de agujas y jeringuillas en pacientes UDVP. A pesar de sus indudables beneficios, no está claro que estos programas tengan impacto en la reducción de la seroconversión a VHC<sup>98</sup> (nivel C).

Aunque existen dudas de que la inhalación de cocaína favorezca el contagio de la infección por VHC, se debe alertar a los sujetos que realizan esta práctica para que tampoco compartan material. También hay que avisar de los posibles riesgos de la acupuntura, el tatuaje, y el *piercing*, particularmente si éstos no son realizados por profesionales (nivel C).

Aunque el riesgo de transmisión sexual del VHC es bajo, los pacientes positivos para el VIH deberían usar métodos de protección de barrera para reducir el riesgo de enfermedades de transmisión sexual<sup>97</sup> (nivel C).

No existe aún ninguna inmunoglobulina específica ni vacuna postexposición para la prevención de la infección por VHC, como sucede con la infección por VHB.

En pacientes con riesgo de transmisión sexual, especialmente si son susceptibles a la infección por VHB o por VHA, se les recordará e instará sobre la conveniencia del uso del preservativo para evitar la transmisión del VIH y de otras ETS y se les recomendará la vacunación frente a VHB y/o VHA (nivel C).

La transmisión de VIH y VHB se realiza por las mismas vías. Por tanto, para la pre-

vención primaria de la infección por VHB en pacientes positivos para el VIH hay que reforzar todos los mensajes y estrategias habituales para la prevención de la infección por el VIH: medidas de control de riesgo de transmisión sexual, parenteral y vertical (nivel C).

Hay al menos un estudio que sugiere que durante el tratamiento del VIH con lamivudina los pacientes susceptibles a la infección por VHB estarían protegidos contra ésta<sup>99</sup>. Sin embargo, esta estrategia no ha sido evaluada específicamente con fines preventivos y, por tanto, no puede ser recomendada (nivel C). Además en esta situación es posible infectarse con cepas de VHB resistentes a lamivudina<sup>100</sup>.

#### *Prevención secundaria*

Las personas coinfectadas con VIH y hepatopatía deben ser informadas de aspectos que pueden favorecer la progresión del daño hepático, como el uso de alcohol o medicamentos, incluyendo productos de herbolario o de medicina alternativa (nivel C).

Algunos pacientes infectados por el VIH tienen una elevada ingesta de alcohol, incluso cuando están diagnosticados de hepatopatía crónica. En algunas series más de un 30% de ellos refiere ingesta de alcohol superior a 50 g/día<sup>29,101</sup>. El alcohol es, junto al VIH y la inmunodeficiencia, uno de los principales cofactores que aceleran la evolución de la hepatopatía crónica por VHC. Una ingesta de alcohol superior a 50 g/día multiplica por cuatro el riesgo de desarrollar cirrosis y anticipa en 10 años la evolución a cirrosis en pacientes con hepatitis crónica C. En pacientes coinfectados con VHC y VIH con menos de 200 linfocitos CD4+/ $\mu$ l e ingesta alcohólica superior a 50 g/día se estima un tiempo medio de desarrollo de cirrosis de 16 años desde el momento de la infección por VHC. Este período aumentaba a 36 años si el recuento de linfocitos era superior a 200/ $\mu$ l y no existía ingesta alcohólica<sup>29</sup>.

Por tanto, en todo paciente positivo para el VIH con hepatopatía debe evaluarse la ingesta de alcohol y si es mayor a 20 g/día aconsejar la suspensión absoluta de su consumo, valorando la necesidad o no de emplear programas de apoyo para la deshabitación (nivel C).

#### *Inmunizaciones frente a virus hepatotropos en pacientes infectados por el VIH*

Los pacientes infectados por el VIH pueden presentar riesgo de padecer ciertas infecciones

que pueden ser prevenidas por vacunación. El problema es la elección del momento más adecuado para vacunar, ya que el progreso de la enfermedad puede actuar aumentando el riesgo de reacciones adversas y disminuyendo la efectividad de la vacuna. Además del riesgo de complicaciones graves con vacunas atenuadas, existe el riesgo de que las células T del sistema inmunológico se activen por la vacunación, lo que potencialmente podría incrementar la replicación viral.

*Vacunación frente a hepatitis A.* La recomendación más reciente de vacuna de hepatitis A en nuestro medio es la realizada en 1998 por la Comisión de Salud Pública (tabla 4). Aunque entre las recomendaciones figuran hemofílicos, varones homosexuales y UDVP no se hace ninguna referencia explícita a la infección por el VIH ni a las infecciones crónicas por VHC o por VHB que, como hemos visto, son muy prevalentes entre pacientes con el VIH en España.

En pacientes con hepatitis crónica por VHC o VHB es muy recomendable la vacunación contra la hepatitis A debido a que el riesgo de hepatitis fulminantes asociadas con la infección por VHA puede estar aumentado en las coinfecciones, aunque otros estudios ponen en duda esta evidencia<sup>69,102</sup>. Las organizaciones de expertos americanos como el *US Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), la *American Liver Founda-*

*tion*, la *American Digestive Health Foundation* y la *American Academy of Pediatrics* recomiendan la inmunización contra el VHA en todos los pacientes con enfermedad crónica del hígado (nivel C).

En la población española, la prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis A es elevada, aunque varía ampliamente con la edad. En personas de más de 40 años supera el 90% y entre 25 y 30 años es aproximadamente del 50%. La mayoría de los pacientes infectados por el VIH en nuestro medio son mayores de 30 años. Los estudios coste-efectividad recomiendan determinar la IgG anti-VHA antes de la vacunación, cuando la prevalencia esperada de anticuerpos en la población diana es superior al 30%. Por tanto, en la población positiva para el VIH adulta existe una buena correlación coste-efectividad en la determinación de la IgG frente a VHA antes de indicar la vacunación.

Los pacientes infectados por el VIH responden adecuadamente a la vacuna de la hepatitis A cuando son vacunados con más de 200 linfocitos CD4+  $\mu$ l (tasa de seroconversión del 70%). Por el contrario la respuesta es muy escasa en casos de menos de 200 linfocitos CD4+  $\mu$ l (9%)<sup>67</sup>.

Se recomienda, pues, indicar la vacunación frente al VHA a todos los pacientes infectados por el VIH susceptibles (IgG-VHA negativos) que presenten una cifra de linfocitos CD4+ superior a 200 células/ $\mu$ l (nivel B).

*Inmunización frente a VHB.* Los pacientes infectados por el VIH tienen un riesgo elevado de desarrollar una infección crónica por VHB tras la primoinfección y si están infectados crónicamente por el VHB tienen mayor riesgo de desarrollar toxicidad por TAR<sup>105</sup>.

La vacunación de la población susceptible es la principal medida de prevención de la hepatitis B en la población general. En España existen unas recomendaciones oficiales para la vacunación frente al VHB que incluye grupos con riesgo para infección por el VIH, pero no específicamente el paciente infectado por el VIH (tabla 5).

En nuestro medio, la prevalencia de marcadores positivos indicadores de exposición a VHB es del 70% en personas con historia de UDVP, del 36% en varones homosexuales y del 15% en población heterosexual infectada por el VIH. Por tanto, existe una buena correlación coste-efectividad en la determina-

**TABLA 4. Recomendaciones para la utilización de la vacuna frente a la hepatitis A en España**

La Comisión de Salud Pública celebrada el 29 de octubre de 1998 recomendó la vacunación frente a hepatitis A en las siguientes situaciones:

1. Viajeros que se desplacen a países donde la hepatitis A sea endémica
2. Trabajadores en contacto con aguas residuales no depuradas
3. Personal que trabaja en guardería infantiles
4. Pacientes hemofílicos
5. Varones homosexuales que tengan contactos sexuales múltiples
6. UDVP
7. Familiares o cuidadores que tengan contacto directo con pacientes con hepatitis A
8. Personal médico o paramédico de hospitales e instituciones asistenciales (incluye también personal administrativo, de mantenimiento y especialmente de limpieza)
9. Personal implicado en situaciones de catástrofes (Guardia Civil, Policía Nacional, etc.)
10. Personal profesional de las Fuerzas Armadas

**TABLA 5. Políticas de vacunación frente a hepatitis B en España**

En 1982 se inició la vacunación frente a la hepatitis B mediante vacunación selectiva de grupos de riesgo. En junio de 1990 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud acordó recomendar la vacunación frente a hepatitis B a los siguientes grupos de población:

1. Recién nacidos, hijos de madres portadoras
2. Personas que practican punciones cutáneas frecuentes, no controladas mecánicamente (UDVP)
3. Personal sanitario y parasanitario que tenga contacto frecuente con sangre y agujas, especialmente el personal que esté en período de formación
4. Otro personal que trabaja en centros sanitarios, en función de su grado de exposición a materiales o productos potencialmente infectados
5. Población reclusa y personal que trabaja en contacto con ella
6. Receptores habituales de factores de coagulación
7. Personas que van a ser sometidas a transfusiones múltiples
8. Pacientes sometidos a hemodiálisis
9. Personas deficientes mentales que están acogidas en instituciones y personal que trabaja en contacto con ellas
10. Población que cambia frecuentemente de pareja (homosexuales y heterosexuales)
11. Convivientes y contactos sexuales de portadores
12. Viajeros que vaya a residir más de 6 meses en estrecha convivencia con habitantes de zonas de alta endemia
13. Personas que viaja frecuentemente a zonas de alta endemia, incluso durante períodos de corta duración, cuando se presume la posibilidad de establecer contactos sexuales
14. Casos concretos donde concurren circunstancias específicas que lo aconsejen

El grupo de los recién nacidos, hijos de madres portadoras, es el que merece la más alta prioridad entre todos los contemplados. Asimismo se fomentará la vacunación de los UDVP

En 1992, la ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones (creada por Acuerdo del Consejo Interterritorial) tomó el acuerdo de recomendar a todas las Comunidades Autónomas que, en la medida de sus posibilidades, desarrollaran un programa de vacunación frente a hepatitis B en adolescentes

ción de la serología para VHB en pacientes infectados por el VIH antes de indicar la vacunación.

Una situación especial y frecuente en pacientes positivos para el VIH es la de tener sólo el marcador anti-HBc positivo, «patrón anti-HBc aislado». Este patrón puede tener diferentes significados ya discutidos (véase sección de «diagnóstico», interpretación de marcadores serológicos). En pacientes infectados por el VIH con una elevada prevalencia de exposición a VHB este patrón debe interpretarse como verdadero positivo<sup>72-75</sup>.

En la población general, la eficacia de la vacuna contra el virus B es alta y el factor determinante de respuesta es la edad. La respuesta inmunogénica con la pauta estándar de administración de la vacuna de VHB está disminuida en los pacientes infectados por el VIH (aproximadamente un 30%-55%), y guarda relación con la cifra de linfocitos CD4+ (70% de seroconversión en pacientes con > 500 linfocitos CD4+/ $\mu$ l)<sup>104-108</sup>. La respuesta a la vacuna frente al VHB en pacientes inmunodeprimidos puede incrementarse hasta el 90% con mayores dosis de antígeno y/o aumentando el número de inoculaciones. La pauta estándar de vacunación frente al VHB es en tres dosis (0, 1 y 6 meses), con 20  $\mu$ g por dosis. Algunos autores o instituciones, como los CDC de

Atlanta, recomiendan usar en pacientes positivos para el VIH el doble de cantidad por dosis y cuatro dosis en un esquema de 0, 1, 2 y 6 meses (intervalo mínimo entre dosis)<sup>109</sup>. En la experiencia de la Clínica Sandoval, en 70 pacientes positivos para el VIH vacunados con cuatro dosis de 40  $\mu$ g (0, 1, 2 y 6 meses), la tasa de seroconversión (anti-HBs > 10 U/l) fue del 84%, mientras que con la pauta convencional en 31 pacientes fue del 64%<sup>108,110</sup>.

En pacientes inmunocomprometidos existirá una mayor pérdida de protección en el tiempo que en inmunocompetentes<sup>111</sup>.

Por tanto, se recomienda que se vacune frente al VHB a todos los pacientes positivos para el VIH que sean HbsAg y anti-HBc total negativos y que no se hayan vacunado previamente (nivel B). En pacientes positivos para el VIH con patrón «antiHBc positivo aislado» no se recomienda la vacunación frente a VHB (nivel C). Es preferible la vacunación con la pauta de cuatro dosis con doble cantidad de antígeno (nivel B).

### **Tratamiento antirretroviral en pacientes con hepatopatía**

#### *Toxicidad hepática del TAR*

La toxicidad hepática ha sido descrita con las tres familias de fármacos utilizadas en el TAR,

pero su incidencia y mecanismo patogénico es diferente de unos fármacos a otros<sup>105,112,115</sup>. En un estudio retrospectivo con más de 10.000 pacientes incluidos en 21 ensayos clínicos con antirretrovirales se ha estimado una incidencia global de hepatotoxicidad de grado 3/4 por antirretrovirales del 9%, más frecuente con IP (12%) que con no análogos (8,5%) o análogos (8%). Un 25% de los pacientes tuvieron que interrumpir de forma permanente el tratamiento antirretroviral. Un 2,5% de la mortalidad global se atribuyó a causa hepática. Los IP aunque se asociaron con una mayor tasa de hepatotoxicidad, tuvieron una menor tasa de interrupción definitiva del tratamiento y de muertes relacionadas con alteración hepática<sup>114</sup>. La toxicidad hepática asociada al tratamiento antirretroviral es más frecuente en pacientes coinfectados por VHC o VHB, pero la mayor parte de estos pacientes tolerarán el tratamiento sin problemas<sup>105,112,115-117</sup>. Por tanto no existe suficiente evidencia para contraindicar ninguno de los antirretrovirales utilizados actualmente en la práctica clínica en pacientes coinfectados por el VIH y por el VHC o el VHB.

Entre los análogos de los nucleósidos la hepatotoxicidad ha sido descrita más frecuentemente con AZT, ddI o d4T en contexto de hepatomegalia, alteraciones de las enzimas hepáticas y/o acidosis láctica<sup>118-125</sup>. Con menor frecuencia se ha descrito con abacavir o 3TC. El mecanismo implicado es fundamentalmente la toxicidad mitocondrial hepática y la manifestación clínica más frecuente la esteatosis hepática. La esteatosis hepática es una manifestación relativamente frecuente en pacientes infectados por el genotipo 3 del VHC<sup>124,125</sup>. Evidencias preliminares sugieren un mayor riesgo de hepatotoxicidad por análogos de los nucleósidos en pacientes coinfectados por el genotipo 3 del VHC, lo que podría estar relacionado con una mayor predisposición al desarrollo de esteatohepatitis<sup>126</sup>. La aparición de toxicidad hepática en el contexto de tratamiento con análogos de nucleósidos nos debe poner en la pista de posible acidosis láctica. Dado que los análogos de los nucleósidos son la base común a la mayoría de las estrategias de tratamiento antirretroviral en caso de hepatotoxicidad subclínica (por ejemplo, esteatosis hepática sin manifestaciones clínicas) no estará indicado su retirada, y, en todo caso, se considerará la conveniencia de sustituirlos por fármacos con menor potencial hepatotóxico (nivel C). En pacientes con toxicidad sintomá-

tica, especialmente en el contexto de una hepatopatía asociada a hiperlactatemia sintomática (acidosis láctica) se considerarán tratamientos sin análogos o con fármacos de menor potencial tóxico, como abacavir, 3TC y/o tenofovir (análogo de nucleótido) (nivel C). No está claro que las hepatopatías previas sean un factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad y/o acidosis láctica por análogos de los nucleósidos, aunque es posible que pueda ser más sintomática o grave en pacientes con insuficiencia hepatocelular, por lo que habrá que tener especial atención en pacientes con cirrosis hepática que requieran TAR (nivel C). Los únicos factores predisponentes bien reconocidos, y que hay que tener en cuenta, son la situación de mujer obesa o embarazada y la exposición prolongada a análogos de los nucleósidos.

En el caso de abacavir, la toxicidad hepática puede aparecer como manifestación de una reacción de hipersensibilidad, lo que ocurre en el 3% de los pacientes en el primer mes de tratamiento con abacavir. En estos casos se debe suspender el tratamiento y no reintroducir abacavir por alto riesgo de toxicidad grave (nivel C).

La lamivudina se considera el análogo de nucleósido más seguro. Excepcionalmente puede asociarse con hepatotoxicidad en el contexto de una toxicidad mitocondrial. Puede asociarse a una elevación transitoria de las transaminasas en el contexto de las primeras semanas de tratamiento, de la aparición de resistencia del VHB (mutación de la ADN polimerasa del VHB) o de la interrupción del tratamiento con 3TC en pacientes coinfectados por VIH y VHB<sup>76,127</sup>.

Entre los no análogos de los nucleósidos, la toxicidad hepática puede aparecer en un 5%-20% de los pacientes<sup>128-150</sup>. Es más frecuente y grave en caso de tratamiento con nevirapina, pero no de forma exclusiva. El mecanismo de toxicidad es la hipersensibilidad. La toxicidad hepática por no análogos es más frecuente en mujeres<sup>129</sup>, en caso de coinfección por otros virus hepatotropos<sup>150,151</sup> y posiblemente en pacientes con disfunción hepática o renal previa<sup>152</sup>. En caso de toxicidad hepática asociada a tratamiento con no análogos estará indicado suspenderlos y sustituirlos por otros antirretrovirales, incluyendo en las alternativas fármacos de la misma familia, ya que no se ha demostrado una reacción cruzada entre no análogos de nucleósidos respecto a la hepatotoxicidad ni respecto a otras manifestaciones de hipersensibilidad (nivel C).

La toxicidad hepática en contexto de tratamiento con IP es muy conocida y relativamente frecuente. Un 1%-30% de los pacientes tratados con IP tendrán elevaciones de las transaminasas de grado III/IV o desarrollarán un cuadro de hepatitis aguda tras iniciar tratamiento con un IP. Se ha descrito toxicidad hepática asociada a todos los fármacos de esta familia, aunque no todos los IP tienen el mismo potencial hepatotóxico<sup>105,116,135-136</sup>. Ritonavir, a dosis de tratamiento antirretroviral, es significativamente más hepatotóxico que el resto de IP<sup>105</sup>. Esta alteración es más frecuente en pacientes coinfectados por VHC o VHB, con abuso de alcohol o tratados concomitantemente con d4T<sup>105,116,137-139</sup>. A diferencia de la hepatotoxicidad asociada a no análogos de los nucleósidos, que aparece mayoritariamente en las primeras semanas de tratamiento, la asociada a IP puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. Cuando tiene lugar en las primeras semanas del tratamiento, coincidiendo con la mejoría inmunológica y el control de la viremia por el VIH, si el paciente está coinfectado por VHC o VHB la toxicidad hepática puede deberse a un fenómeno de hepatitis por reconstitución inmunológica más que a un efecto tóxico directo del fármaco<sup>140</sup>. Se han descrito casos en los que el cuadro de toxicidad hepática se ha resuelto sin interrumpir el tratamiento con IP y casos en los que se ha reintroducido el tratamiento con IP sin recaída de la hepatotoxicidad<sup>134</sup>. A pesar de la frecuente asociación de hepatotoxicidad y tratamiento con IP, casi el 90% de los pacientes infectados por el VIH, con independiencia de si están o no coinfectados por virus hepatotropos, tolerarán adecuadamente el tratamiento antirretroviral sin toxicidad hepática<sup>105</sup>. Además se ha descrito que el tratamiento antirretroviral, y más en concreto los IP, podrían tener un efecto antifibrótico en pacientes con hepatopatía crónica<sup>30</sup>. Por tanto, el tratamiento con IP en pacientes coinfectados por VIH y VHC o VHB no está contraindicado (nivel B). En todo caso se debe estrechar la vigilancia sobre posible hepatotoxicidad como efecto directo del fármaco o como efecto de la mejoría inmunológica. Diferenciar entre estos dos mecanismos es difícil en la práctica clínica.

#### *Manejo de los antirretrovirales en pacientes con hepatopatía<sup>141</sup>*

En pacientes con hepatopatía, el metabolismo y la biodisponibilidad de los antirretrovirales puede verse alterado y dar lugar a un incremento de la toxicidad o a una altera-

ción de su actividad antiviral. Se pueden considerar las siguientes situaciones:

1. *Hepatitis aguda.* En pacientes infectados por el VIH es relativamente frecuente el desarrollo de cuadros de hepatitis aguda, por ejemplo, por hepatitis A, brotes de citólisis hepática en el contexto de hepatopatías crónicas, toxicidad por fármacos o alcohol. En estos casos se debe interrumpir el TAR y reintroducirlo una vez superado el problema (nivel C). Aunque no existen estudios realizados en estas situaciones, es muy probable que la disfunción hepática asociada a cuadros de hepatitis aguda altere el metabolismo de los antirretrovirales y a su vez la toxicidad hepática de éstos esté incrementada, dificultando la resolución del cuadro.
2. *Hepatitis crónica sin signos de insuficiencia hepatocelular.* Esta situación es muy frecuente en la práctica clínica. La eficacia del TAR no está comprometida en estas circunstancias (hay algunos datos controvertidos, como la menor recuperación inmunológica pero, sin embargo, no disminuye la probabilidad de alcanzar una viremia indetectable) y la amplia experiencia clínica indica que pueden ser utilizados a las dosis habituales (nivel B). En estas circunstancias existe un mayor riesgo de toxicidad hepática, pero no se ha demostrado un riesgo más elevado de toxicidad extrahepática. En esta situación, los análogos de los nucleósidos y efavirenz son más seguros que nevirapina o IP.
3. *Hepatopatía crónica con signos de insuficiencia hepatocelular.* En pacientes con cirrosis o insuficiencia hepática severa se encuentra reducido el metabolismo de fármacos que utilizan el sistema enzimático del citocromo P-450 o de la glucuroconjugación, pero no existen suficientes estudios para fundamentar recomendaciones terapéuticas y ajustes de dosis en estos casos.

Entre los análogos de los nucleósidos sólo la zidovudina tiene un elevado metabolismo hepático, se acumula en caso de insuficiencia hepática y debe reducirse su dosis para controlar su toxicidad<sup>142-144</sup>.

En pacientes con cirrosis, como ya se ha comentado, existe potencialmente un mayor riesgo de acidosis láctica (nivel C).

Entre los no análogos efavirenz se puede administrar a dosis plenas en pacientes con insuficiencia hepática (nivel C). La absorción de efavirenz está reducida en estos casos y compensa su menor tasa de eliminación lo que resulta en diferencias no significativas de la exposición (área bajo la curva) al fármaco<sup>145</sup>. La nevirapina puede resultar especialmente tóxica en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que debe evitarse su administración si es posible<sup>152</sup> (nivel B).

Los IP son fármacos con una biodisponibilidad interindividual muy diversa y ampliamente metabolizados por el hígado. Por ello, es difícil predecir su biodisponibilidad y más en caso de insuficiencia hepática. En este caso pueden administrarse ajustando su dosis, tanto más cuanto más avanzada sea la insuficiencia hepática (grado de Child-Pugh)<sup>146-148</sup>. En estos pacientes para reducir la toxicidad y preservar la actividad antiviral del fármaco se recomienda, si es posible, ajustar la dosis mediante la determinación de las concentraciones farmacológicas una vez alcanzado el estado de equilibrio<sup>149</sup> (nivel C).

### **Sobre la indicación de la biopsia hepática en pacientes coinfectados**

#### *Hepatitis B*

La actividad histológica de la hepatitis crónica por VHB es muy variable de un paciente a otro y guarda relación directa, al igual que el valor de GPT, con la probabilidad de respuesta al tratamiento con interferón alfa. La relación de la actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática con la respuesta al tratamiento con lamivudina está menos definida, aunque sí existe evidencia de una mayor tasa de seroconversión en pacientes con cifras basales más elevadas de GPT.

Existe un consenso para recomendar la biopsia hepática en todo paciente con hepatitis crónica B antes del inicio del tratamiento inmunomodulador o antiviral (nivel C).

#### *Hepatitis C*

En la época en la que la respuesta al tratamiento antiviral de la hepatitis crónica por VHC era baja y no era posible el diagnóstico de replicación activa mediante técnicas moleculares, la biopsia hepática constituía una necesidad en la toma de decisiones terapéuticas.

Actualmente, la eficacia del tratamiento anti-VHC ha aumentado de manera signifi-

cativa con el tratamiento combinado de interferón y ribavirina. Además, podemos confirmar la replicación viral activa y excluir otras causas de hepatopatía mediante técnicas analíticas. Sin embargo, la biopsia sigue siendo el único método capaz de valorar con fiabilidad el grado de fibrosis e inflamación del hígado. No conocemos adecuadamente los factores que predicen el desarrollo de fibrosis ni la velocidad del desarrollo de ésta, la cual puede variar ampliamente de unos pacientes a otros. Ni los valores de transaminasas, ni la carga viral de VHC, ni el genotipo son buenos predictores del grado de lesión encontrado en la biopsia hepática.

De manera paralela se ha abierto el debate sobre la conveniencia o no de realizar una biopsia hepática en todos los pacientes con hepatitis crónica por VHC en los que se está valorando la indicación de tratamiento antiviral. En contra de la realización sistemática de la biopsia hepática se argumenta su coste, la posibilidad de complicaciones graves (aunque éstas se han minimizado con las técnicas más recientes) y la conveniencia de un tratamiento antiviral temprano, independientemente del grado de lesión hepática, por su asociación con una mayor eficacia. En la medida en que el tratamiento antiviral es más eficaz menor es la necesidad de identificar a los pacientes con un riesgo más elevado de progresión histológica para la selección terapéutica. A favor de la realización de la biopsia se argumenta la posibilidad de excluir otras causas de enfermedad hepática y la ayuda de un diagnóstico y pronóstico más exacto a la hora de sopesar las ventajas e inconvenientes del tratamiento anti-VHC o al tratar los efectos secundarios. Muchos clínicos opinan que los pacientes elegibles para el tratamiento antiviral son aquellos con un mayor riesgo de progresión histológica. La extensión de la fibrosis (presencia de fibrosis portal y periportal) es el mejor marcador de riesgo de desarrollar una enfermedad hepática avanzada. También el resultado de la biopsia hepática puede ayudar a establecer estrategias terapéuticas individuales o colectivas en situaciones de comorbilidad o de recursos terapéuticos limitados, respectivamente.

En el contexto específico de la coinfección VIH/VHC hay que tener en cuenta que la terapia anti-VHC está peor definida, la probabilidad de respuesta al tratamiento es más baja que en pacientes mono infectados y puede asociarse con la aparición de un mayor

número y más graves efectos secundarios, por lo que la indicación del tratamiento tiende a ser más individualizada. En este contexto, el resultado de la biopsia hepática puede tener utilidad a la hora de decidir iniciar el tratamiento anti-VHC (véase más adelante). Además, la realización de la biopsia hepática previa al tratamiento nos ayudará a comprender mejor los resultados que se obtengan en el futuro. Sin embargo, también es menos probable que la biopsia hepática en pacientes coinfectados revele el hallazgo de una hepatopatía muy poco evolucionada que sugiera diferir el inicio del tratamiento.

El consenso de este grupo de trabajo respecto a la indicación de biopsia hepática previo el inicio de tratamiento anti-VHC en pacientes coinfectados por el VIH es la de recomendarla en todos los casos, excepto si existe una contraindicación formal para ello. Sin embargo, la ausencia de resultado de la biopsia hepática no debe condicionar la indicación de tratamiento antiviral en pacientes con infección crónica por VHC, especialmente en aquellos con factores predictores de respuesta pretratamiento muy favorables, como son los infectados por los genotipos 2 ó 3 del VHC. Cuando no se disponga de biopsia hepática, el tratamiento anti-VHC se debe considerar en función del resto de criterios para la indicación de tratamiento (elevación persistente de las transaminasas, demostración de replicación viral activa y ausencia de contraindicaciones al tratamiento con interferón y/o ribavirina) (nivel C).

## **Tratamiento farmacológico de las hepatitis virales crónicas en pacientes infectados por el VIH. Evidencias y lecciones aprendidas en pacientes no infectados por el VIH y limitaciones de su extrapolación al paciente con infección por el VIH. Experiencia en pacientes coinfectados**

### **Hepatitis crónica B**

*Tratamiento de la hepatitis crónica por VHB en pacientes no infectados por el VIH*

El objetivo primario del tratamiento de la hepatitis crónica B es suprimir de forma per-

manente la replicación viral, ya que este hecho se asocia con la normalización de las transaminasas y la mejoría histológica, tanto de la necrosis como de la actividad inflamatoria. En los pacientes tratados con supresión de la replicación viral sostenida aumenta la supervivencia y disminuye el riesgo de desarrollo de complicaciones de cirrosis, hepatocarcinoma o necesidad de trasplante hepático<sup>150-152</sup>. La supresión de la replicación viral se manifiesta por desaparición del ADN-VHB del suero y seroconversión de HBeAg a anti-HBe. Sólo ocasionalmente es posible erradicar el VHB con tratamiento antiviral, manifestado por los criterios de supresión de la replicación del VHB y conversión de HBsAg a anti-HBs. Incluso en estos casos la erradicación puede no ser completa, ya que se han demostrado casos de reactivación de la replicación probablemente a partir de la latencia viral en los hepatocitos o en las células mononucleares<sup>153</sup>.

El tratamiento aprobado para la hepatitis crónica B puede ser de dos tipos: interferón alfa o lamivudina (nivel A). Otros posibles tratamientos o combinaciones de tratamiento se encuentran en este momento en investigación, alguno de ellos con posibilidad de utilización en la práctica clínica, como adefovir.

*Interferón alfa.* Varios ensayos clínicos controlados y metaanálisis desde el año 1976 han permitido definir la pauta, la eficacia máxima de tratamiento y los factores que predicen la respuesta.

Pautas basadas en una dosis superior a 10 MU o en tratamientos de más de 24 semanas no mejoran la eficacia y sí los efectos secundarios. Pautas inferiores a 5 MU o de menos de 4 meses de duración son menos eficaces.

Con la pauta de tratamiento aprobada de 5 MU/día o 10 MU/tres veces por semana durante 4-6 meses, aproximadamente un tercio de los pacientes negativizan el ADN-VHB sérico y seroconvierten a anti-HBe (objetivo terapéutico), mientras que esto sólo ocurre en un 8%-10% de los controles<sup>155-158</sup>.

De los pacientes que responden al tratamiento, aproximadamente un 15% sufren una recaída con elevación de las transaminasas y marcadores de replicación viral activa antes del año de suspensión del interferón<sup>159</sup>. El resto de los pacientes respondedores tienden a mantener la respuesta, especialmente si seroconvierten a anti-HBs (1/3), lo que puede ocurrir incluso varios años después de realizado

el tratamiento. Por tanto, la probabilidad de controlar de forma sostenida la replicación del VHB con el beneficio clínico e histológico asociado aumenta tres veces con tratamiento con interferón respecto a la evolución natural de la hepatitis crónica por VHB.

Los pacientes portadores de la mutación pre-*core* (HBeAg negativos) responden peor al tratamiento con interferón alfa y, sobre todo, la recaída tras la suspensión del tratamiento es la norma, incluso prolongando el tratamiento hasta 1 ó 2 años. La respuesta sostenida alcanzada finalmente con criterios de supresión de replicación viral (ADN-VHB indetectable) es sólo del 10%, no muy diferente de la respuesta espontánea<sup>160-161</sup>.

Los criterios de tratamiento con interferón alfa en pacientes con hepatitis crónica B son: presencia de replicación viral activa durante más de 6 meses (HBeAg y/o ADN-VHB positivos), elevación sostenida de la GPT y biopsia hepática con criterios de hepatitis crónica activa (nivel A). No deben ser tratados los pacientes con cirrosis hepática grado B o C de Child ni aquellos en que está contraindicado el tratamiento con interferón<sup>7,162,163</sup>. Actualmente en los pacientes HBeAg negativo/anti-HBe positivo no se considera de entrada el tratamiento con interferón alfa al existir otras alternativas más eficaces.

Son factores predictores de respuesta al tratamiento con interferón alfa, fundamentalmente los valores bajos de ADN-VHB en suero (< 200 pg/ml por técnica de hibridación), la presencia de HBeAg (*wild-type*), las cifras elevadas de GPT y la lesión hepática con una elevada actividad necroinflamatoria. Además se asocian con una mejor respuesta la infección adquirida en la edad adulta, el sexo femenino, la historia de adquisición de la enfermedad reciente, la conducta heterosexual, la ausencia de infección por VHD y la ausencia de infección por VIH o inmunodepresión<sup>7,162,163</sup>.

**Lamivudina (3TC).** Es un análogo de nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH y de la ADN polimerasa del VHB. A diferencia del interferón, presenta una buena tolerancia y biodisponibilidad oral.

La lamivudina es un potente inhibidor de la replicación del VHB. A dosis de 100 mg/día provoca descensos de 4 log en la viremia de VHB, alcanzando un elevado porcentaje de supresión máxima de la replicación viral

(ADN-VHB indetectable en suero). Tras 1 año de tratamiento la tasa de respuesta (normalización de GPT y pérdida de ADN-VHB y HBeAg) es superior al 60%, pero tras suspender 3TC ésta sólo se mantiene (permanente ADN-VHB negativo y seroconversión a anti-HBe) en un 17%-20% de los pacientes. Hasta un 50% de los enfermos mejoran histológicamente con el tratamiento con 3TC<sup>164-166</sup>. La tasa de seroconversión a anti-HBs es más lenta que con el tratamiento con interferón alfa.

La tasa de respuesta (seroconversión a anti-HBe) es mayor en pacientes con GPT basal más elevada (5% en pacientes con GPT < 2 veces el límite superior del rango de normalidad, 34% si GPT > 2 veces y hasta 64% si GPT > 5 veces). También es mayor si el tratamiento de lamivudina se prolonga en el tiempo. En un estudio con 58 pacientes tratados hasta 4 años con 100 mg/día de lamivudina la tasa de seroconversión fue del 22% al año, del 29% a los 2 años, del 40% a los 3 años y del 47% a los 4 años de tratamiento<sup>167</sup>.

Dosis superiores a 100 mg/día de lamivudina no incrementan la actividad antiviral frente a VHB.

La alta tasa de recaídas tras suspender el tratamiento es debida a que la lamivudina no es capaz de erradicar el cccADN y, al igual que en la infección por el VIH, al suprimir la presión antiviral se reactiva la replicación del VHB. Tras la suspensión de la lamivudina puede aparecer un brote agudo de hepatonecrosis, e incluso descompensación hepática funcional. Además, la lamivudina puede inducir la aparición de resistencia del VHB, fundamentalmente por mutación en el dominio YMDD del gen de la ADN polimerasa (mutación M552 I/V similar a la M184V que confiere resistencia de la transcriptasa inversa del VIH a la lamivudina). Al cabo de 1 año de tratamiento se demuestra resistencia en un 15%-50% de los casos, al cabo de 2 años en aproximadamente el 40% y al cabo de 3 años en algo más del 50% de los pacientes en tratamiento. Es posible que los subtipos adw, menos prevalentes en nuestro medio, respondan peor y tengan mayor riesgo de desarrollar resistencia a lamivudina<sup>9,10</sup>. El significado de la aparición de esta mutación respecto al tratamiento con lamivudina en la hepatitis crónica B es incierto. En los casos en los que aparece la mutación y reaparece la replicación activa del VHB se ha observado que:

1. El tratamiento prolongado incrementa la tasa de resistencia, pero ésta no impide que siga aumentando la tasa de seroconversión a anti-HBe. En el estudio de Chang et al 39 de los 58 pacientes (67%) desarrollaron la mutación en el motivo YMDD. A pesar de ello, un 53% de los pacientes que desarrollaron resistencia presentaron seroconversión a anti-HBe<sup>167</sup>.
2. Las variantes resistentes se replican con menor afinidad que la variante *wild-type*.
3. La replicación viral en pacientes con desarrollo de mutación es de menor intensidad, a juzgar por valores más bajos de ADN-VHB respecto a los basales y la remisión bioquímica sostenida (GPT normal) en muchos de ellos. El 59% de los 58 pacientes de la serie de Chang mantuvieron cifras normales de las transaminasas a pesar del desarrollo de resistencia a lamivudina<sup>167</sup>. En otros pacientes la reaparición de la replicación viral se acompaña de una agudización necroinflamatoria e incluso descompensación de la hepatopatía crónica.
4. Si se suspende el tratamiento con lamivudina en pacientes que han desarrollado resistencia por mutación en el gen de la ADN polimerasa dicha mutación revierte tras 3-4 meses, coincidiendo con un incremento en la actividad de la replicación viral.

La lamivudina es eficaz en los pacientes con factores predictores negativos de respuesta al tratamiento con interferón alfa, incluyendo aquellos infectados por mutante *pre-core* (HbeAg negativo/anti-Hbe positivo) e inmunocomprometidos. La respuesta a lamivudina en el caso de pacientes con hepatitis crónica VHB anti-HBe positivos es parecida a la de los pacientes HbeAg positivos (65% de respuesta al año de tratamiento y 17%-24% tras un año de tratamiento, con un 27% de variantes resistentes al año de terapia). El fracaso a terapia previa con interferón alfa no predice fracaso al tratamiento con lamivudina.

En resumen, el tratamiento con lamivudina en pacientes con hepatitis crónica B es igual de eficaz y menos tóxico que el tratamiento con interferón alfa y su eficacia no se encuentra afectada por factores predictores negativos (*nivel B*). Por ello muchos clínicos

utilizan la lamivudina como tratamiento de elección de la hepatitis crónica B y plantean el interferón como fármaco de primera línea sólo en aquellos casos con factores pronósticos de respuestas muy favorables. La lamivudina se recomienda a dosis de 100 mg/día durante al menos un año. Muchos autores opinan que se debe mantener el tratamiento hasta al menos 2 meses después de la seroconversión a anti-HBe y que incluso en caso de desarrollo de resistencia se debe mantener el tratamiento para evitar la reagudización asociada a la interrupción y disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad hepática (nivel C).

#### *Otros tratamientos:*

1. *Terapia combinada de interferón y lamivudina.* Los datos de un ensayo clínico aleatorio con 230 pacientes refirieron una mayor tasa de conversión en el grupo de terapia combinada (29%) frente al tratamiento con interferón alfa (19%) o con lamivudina (18%), que no alcanzó significación estadística. Sin embargo, es posible que diferentes pautas de asociación de interferón con lamivudina obtengan resultados mejores.

En un estudio piloto, 14 pacientes resistentes al tratamiento con interferón alfa fueron tratados secuencialmente con 3TC (20 semanas), interferón alfa y 3TC (4 semanas) y, finalmente, interferón alfa solo (24 semanas). Ocho pacientes tenía ADN-VHB indetectable en el suero 6 meses después de interrumpido el tratamiento, cinco seroconvirtieron de HBeAg positivo a antiHBe positivo y tres de HBsAg positivo a anti-HBs positivo<sup>168</sup>. En otro estudio se comparó el tratamiento con interferón frente al tratamiento con lamivudina frente al tratamiento con interferón y lamivudina en pacientes no respondedores a un primer ciclo de interferón. El grupo retratado con interferón presentó tasas de negativización de HbeAg del 13% y normalización de las transaminasas del 15%, mientras que en aquellos tratados con lamivudina o con lamivudina e interferón estas tasas fueron del 33% y 44% y del 21% y 18%, respectivamente.

No se ha investigado en ensayos comparativos en pacientes previamente no tratados la eficacia del tratamiento combinado con interferón alfa y lamivudina frente a la monoterapia secuencial de ambos fármacos.

Por tanto, con los resultados de estos estudios no se recomienda actualmente el trata-

miento combinado de la hepatitis crónica por VHB como terapia de inicio ni como rescate al fracaso con interferón alfa.

2. *Famciclovir*. A dosis de 500 mg/8 h durante 12 meses es eficaz en el tratamiento de la hepatitis crónica B por criterios histológicos y virológicos, pero la tasa de seroconversión a anti-HBe (9% frente a 3% en grupo placebo) es inferior a la referida para lamivudina.

3. *Emtricitabina (FTC)*. En un estudio sobre la hepatitis crónica B, tras 2 meses de tratamiento, el 50%-87% de los participantes presentaban un ADN-VHB sérico indetectable. El FTC genera el mismo tipo de resistencia que la lamivudina<sup>169</sup>.

4. *Adefovir*. Es un inhibidor tanto de la replicación del VIH como del VHB. A la dosis necesaria para inhibir eficazmente la replicación del VIH resulta nefrotóxico, por lo que se ha parado su desarrollo como fármaco antirretroviral. A dosis de 10-30 mg/día es bien tolerado, consigue respuestas de seroconversión similar a 3TC (22%), es eficaz tanto en el tratamiento de infecciones por cepas HBeAg positivas como HBeAg negativas o resistentes a lamivudina y no induce fácilmente resistencia<sup>170-172</sup>. Es una alternativa a considerar hoy día en el tratamiento de la infección crónica por VHB, tanto en pacientes no tratados previamente como en aquellos resistentes a lamivudina.

5. *Entecavir*. Es activo contra hepadnavirus que incluye las cepas resistentes a lamivudina y es un fármaco a tener en cuenta en el futuro inmediato.

6. *Interferón pegilado*. Por sus características es potencialmente más eficaz que interferón alfa, aunque los estudios están aún en fase de desarrollo y todavía no puede establecerse recomendaciones específicas del tratamiento de la hepatitis crónica B con interferón pegilado.

En resumen el tratamiento actual de la hepatitis crónica B se basa en el tratamiento con lamivudina y en casos seleccionados con interferón alfa (nivel A). El adefovir puede ser utilizado con el mismo fin (nivel B). En el futuro se deberán tener en cuenta los resultados de los estudios en marcha con nuevos análogos de los nucleósidos, terapia combinada de antivirales y/o inmunomoduladores, vacunas terapéuticas en combinación con antivirales y terapia génica.

#### *Tratamiento de la hepatitis crónica por VHB en pacientes infectados por el VIH*

La extrapolación de los resultados de los estudios de tratamiento de la infección por VHB en pacientes sin infección por VIH a la población coinfectada por VIH se encuentra dificultada por los siguientes factores:

1. La historia natural de la infección por VHB es diferente en pacientes coinfectados.
2. Alguno de los tratamientos anti-VIH tienen actividad anti-VHB.
3. La respuesta a los tratamientos inmunomoduladores puede ser diferente en pacientes coinfectados en relación con el grado de inmunodepresión.

Por tanto son necesarios estudios de tratamiento de la hepatitis crónica B específicamente realizados en pacientes con infección por el VIH. Hasta el momento la experiencia en este aspecto es muy escasa y limitada a estudios piloto. Por ello más que recomendaciones lo único que se puede aportar son consideraciones extrapoladas de las lecciones aprendidas en pacientes sin coinfección por el VIH.

*Interferón alfa*. Las conclusiones preliminares más importantes que se pueden sacar de los estudios de tratamiento con interferón alfa de la hepatitis crónica por VHB en pacientes positivos para el VIH<sup>173-180</sup> son:

1. Heterogeneidad de los pacientes tratados.
2. Menor eficacia que en pacientes VIH negativos (ADN-VHB indetectable en el 27%-37% frente al 17% sin tratamiento. Menos del 10% alcanzan ADN indetectable de forma sostenida y seroconversión de HBeAg a anti-HBe).
3. Se desconoce si pautas diferentes de tratamiento con interferón alfa a las indicadas en pacientes sin infección por el VIH podrían incrementar las tasas de eficacia hasta cifras similares a las observadas en estos enfermos.
4. La respuesta guarda relación directa con la cifra de linfocitos CD4+ al inicio del tratamiento y, al igual que en VIH negativos, con las cifras de GPT y el ADN-VHB basal.
5. Los seguimientos son cortos y los estudios no controlados, por lo que se desconoce la eficacia a largo plazo y el im-

pacto sobre la supervivencia o el desarrollo de cirrosis o sus complicaciones, incluido el hepatocarcinoma y la necesidad de trasplante.

6. Las dosis habituales de tratamiento con interferón alfa en la hepatitis B crónica son mal toleradas en general en pacientes infectados por el VIH.

*Lamivudina.* La experiencia de tratamiento de la hepatitis crónica B con 3TC en sujetos positivos para el VIH está basada principalmente en pacientes que reciben tratamiento para la infección por el VIH con lamivudina y, por tanto, dosis más elevadas (300 mg/día) de la necesaria para el control de la replicación del VHB<sup>77,127,181-188</sup>. En pacientes no coinfectados esta dosis tiene la misma eficacia que la dosis de 100 mg/día.

De los resultados de estas experiencias se deduce que:

1. El ADN-VHB se reduce en un 99,8% en el suero de pacientes tratados<sup>181</sup>.
2. La respuesta (ADN-VHB indetectable) al inicio del tratamiento es alta, pero no sostenida: 86%-100% a los 2-4 meses, 25%-47% a los 18-24 meses y 9% a los 48 meses<sup>182-186</sup>. La tasa de seroconversión a anti-HBe tiende a ser inferior a la de los pacientes sin infección VIH (aunque no se han realizado estudios comparativos) pero en todo caso superior a la observada con interferón alfa.
3. La tasa de resistencia es del 20% cada año, similar a la acaecida en pacientes sin infección por el VIH<sup>188</sup>. Tras 5 años de tratamiento con lamivudina, prácticamente el 100% de los pacientes coinfectados por VHB y VIH han desarrollado mutaciones de resistencias en el gen de la polimerasa del VHB.
4. El desarrollo de resistencia es debido a mutaciones en la región YMDD del gen de la ADN polimerasa del VHB (M550V asociada a L526M o M550I), similar a lo observado en inmunocompetentes.
5. La recurrencia es frecuente tras la suspensión de tratamiento o el desarrollo de resistencia<sup>77,186,187</sup>.
6. Los pacientes con mutaciones de resistencia a 3TC presentan menores concentraciones de viremia, lo que indica una atenuación de la virulencia del VHB, pero se desconoce el beneficio clínico que ello pueda representar.

7. La respuesta al tratamiento con 3TC no guarda relación con la edad, el sexo, los valores de linfocitos CD4+, el control del VIH ni el estadio CDC.

*Otros tratamientos.* Con algunos tratamientos nuevos existe experiencia preliminar en pacientes positivos para el VIH/VHB.

Con FTC se ha realizado un estudio doble ciego de tres dosis (25, 100 y 200 mg) en 98 pacientes. Con dosis de 200 mg/día, un 64% alcanzaron un ADN-VHB indetectable a las 36 semanas de tratamiento<sup>189</sup>. Al igual que en pacientes sin infección por VIH, la eficacia de FTC parece similar a la de 3TC y adolece de los mismos problemas de resistencia.

Con adefovir se ha realizado un estudio con 20 pacientes VIH/VHB en fase I/II. La dosis empleada fue de 125 mg/día (15 pacientes) frente a placebo (cinco pacientes) durante 4 semanas. Se observó una disminución significativa de viremia por VHB con rebote tras la suspensión del tratamiento. La supresión de la replicación por VHB en un paciente coinfectado tratado con adefovir y abacavir indicó la posibilidad de utilizar adefovir en el rescate de pacientes con hepatitis crónica B resistentes a 3TC<sup>190</sup>. La toxicidad renal de adefovir impide su uso a dosis eficaces para el control de la replicación del VIH; sin embargo, dosis más bajas de 10 mg/día son eficaces para el control de la replicación del VHB. En un estudio piloto con 35 pacientes positivos para VIH y VHB resistentes a 3TC (ADN-VHB detectable y mutación ADN polimerasa M550V o M550I) tratados con adefovir, 10 mg/día durante 48 semanas, se observó una disminución de ADN-VHB de 4,27 log en la semana 32 de tratamiento, con tres casos de seroconversión<sup>191</sup>. Recientemente este estudio se ha prolongado hasta semana 72 y se ha comunicado un descenso medio de viremia VHB de 4,77 log, la documentación de mejoría en la histología en 14 pacientes a los que se les repitió la biopsia hepática y, de forma interesante, la ausencia de desarrollo de resistencias del VHB o del VIH a adefovir<sup>192</sup>. En especial se ha descrito que adefovir, a dosis de 10 mg/día en pacientes coinfectados por VIH con insuficiente control de la replicación del VIH, no indujo mutaciones en el codón 65 ó 70 ni en otros lugares del gen de la transcriptasa inversa, aunque los resultados deben ser considerados preliminares<sup>193</sup>. Por tanto, adefovir es una

alternativa a considerar en el tratamiento de la infección por el VHB en pacientes coinfectados por el VIH.

En dos estudios piloto con 10 y 14 pacientes se ha observado la eficacia de tenofovir a dosis de 300 mg/día para reducir la viremia plasmática de VHB en pacientes con ADN-VHB positivo tras tratamiento con 3TC. El descenso medio de la viremia fue de 4,6 log a la semana 24. En este período no se ha documentado la aparición de resistencias<sup>194,195</sup>.

No existen estudios comparativos aleatorizados entre distintas pautas de tratamiento de hepatitis crónica por VHB en pacientes positivos para el VIH ni experiencias con tratamientos combinados.

Por tanto, en el manejo de pacientes coinfectados por VHB y VIH hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones a la hora de individualizar el tratamiento (nivel C):

1. Evitar en lo posible la monoterapia con 3TC y tenofovir en pacientes sin indicación de tratamiento antirretroviral. Si se estima necesario tratar la infección por VHB en esta circunstancia, considerar el tratamiento con interferón alfa si el paciente presenta criterios favorables de respuesta o con adefovir a dosis de 10 mg/día (menor probabilidad de compromiso para el TAR en el futuro respecto a la utilización de 3TC o tenofovir).
2. En pacientes que inician TAR sin indicación de tratamiento de la infección por VHB evitar, si existen alternativas razonables, la indicación de 3TC y tenofovir para no comprometer opciones futuras de tratamiento anti-VHB como, por ejemplo, tratamientos antivirales combinados.
3. Si está indicado el inicio de tratamiento antirretroviral y se considera necesario controlar la replicación del VHB, se debe incluir 3TC en la pauta. En el futuro se puede considerar también la inclusión de tenofovir.
4. En pacientes con sensibilidad de VIH y VHB a 3TC si se indica este fármaco se hará siempre a dosis de 300 mg/día dentro de una pauta de TAR.
5. Si la infección por VHB es resistente a 3TC pero no la infección por VIH se mantendrá el tratamiento con 3TC a dosis de 300 mg/día para asegurar la

actividad anti-VIH y el beneficio asociado a una disminución de la capacidad replicativa del VHB. En esta situación se puede considerar añadir tenofovir a dosis de 300 mg/día (con o sin sustitución de lamivudina) o añadir adefovir a dosis de 10 mg/día.

6. Si la infección por el VIH es resistente a 3TC pero no la infección por VHB se puede reducir la dosis de 3TC a 100 mg/día en combinación con la pauta de rescate para VIH. Si en la pauta de rescate a VIH se incluye tenofovir se puede considerar mantener 3TC o interrumpirlo.
7. Si se suspende 3TC a un paciente con infección crónica por VHB (por ejemplo, resistencia, toxicidad, interrupción o cambio de TARV) sin incluir otro fármaco con actividad antiVHB (tenofovir, adefovir) se vigilará estrechamente la aparición de brote de hepatonecrosis.
8. En pacientes con hepatopatía crónica avanzada por VHB no está suficientemente demostrado el beneficio del tratamiento antiviral. Algunos de estos pacientes podrían en el futuro ser susceptibles de trasplante hepático. En estas circunstancias se valorará el inicio del tratamiento antiviral para la infección por VHB frente a la posibilidad de reservar fármacos activos frente a VHB para utilizar en la fase pretrasplante con el fin de disminuir el riesgo de infección por VHB del injerto.

## Hepatitis crónica C

### *Tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes no coinfectados*

Desde 1998 el tratamiento estándar de la hepatitis crónica C es la combinación de interferón alfa y ribavirina sobre la base de una mayor eficacia que la monoterapia con interferón. Con este tratamiento se han revalidado los mismos principios terapéuticos y factores predictores de respuesta definidos en la era de la monoterapia con interferón alfa. El desarrollo de los interferones pegilados, con una biodisponibilidad más conveniente que la de los interferones alfa convencionales, ha permitido el desarrollo de terapias combinadas aún más eficaces y la posibilidad de mejorar la predicción de la respuesta, de acuerdo con las modificaciones de la viremia en las primeras semanas de tratamiento.

*Objetivo del tratamiento anti-VHC.* El objetivo primario del tratamiento antiviral de la hepatitis crónica C es la erradicación del VHC. Se considera que la erradicación es altamente probable si transcurridos 6 meses después de finalizado el tratamiento la actividad replicativa del VHC no es detectable (respuesta sostenida). Esta situación se correlaciona con una alta probabilidad de mejoría bioquímica e histológica hepática y, probablemente, con una disminución del riesgo de desarrollar cirrosis hepática, complicaciones asociadas, incluido hepatocarcinoma y muerte de causa hepática a largo plazo. La normalización de las transaminasas y la determinación de la viremia por VHC al final del tratamiento (respuesta fin de tratamiento) son marcadores de eficacia secundarios. La modificación de la viremia tras el inicio del tratamiento tiene cierto valor predictivo de respuesta, variable según el momento de la determinación y la pauta de tratamiento. Si la viremia de VHC es positiva tras 6 meses de tratamiento, la probabilidad de incrementar la tasa de respuesta sostenida manteniendo el tratamiento durante 1 año es mínima, por lo que se aconseja interrumpirlo. Recientemente han cobrado interés las modificaciones cualitativa y cuantitativa de la viremia del VHC, al primer y al tercer mes de tratamiento respecto a la viremia basal, como predictores de la respuesta final, especialmente a la hora de determinar la falta de respuesta<sup>90-92</sup>.

La mejoría histológica hepática, aun en pacientes sin eliminación completa de la replicación viral, se propugna como objetivo terapéutico. Una reciente revisión de 3.010 pacientes incluidos en cuatro ensayos clínicos tratados con diversas pautas de interferón alfa 2b o de peginterferón alfa 2b (12 kDa) con o sin ribavirina y a los que se realizó biopsia hepática antes y después del tratamiento, con una mediana de tiempo entre las biopsias de 20 meses, revela una mejoría de la actividad necroinflamatoria con todas las pautas. Ésta fue claramente mayor con la combinación de peginterferón alfa 2b (12 kDa) y ribavirina (75%) y menor con interferón alfa 2b sin ribavirina (39%). La mejoría histológica en análisis multivariados se asocia fundamentalmente con la respuesta virológica sostenida tras finalizar el tratamiento, pero ocurre también en pacientes no respondedores. Un resultado importante de este estudio

y del que existía escasa información previa fue la regresión de la cirrosis (fibrosis < 4) en el 49% de los 153 pacientes que la presentaban al inicio del tratamiento, fenómeno que ocurrió fundamentalmente asociado a la eliminación de la replicación del VHC<sup>90</sup>. Este fenómeno podría implicar una mejoría de la morbimortalidad de estos pacientes, aunque aún no se ha demostrado<sup>197</sup>.

*Pautas de tratamiento antiviral en la hepatitis crónica C.* Tres ensayos clínicos aleatorios y doble ciego demostraron de forma inequívoca una mayor eficacia del tratamiento combinado de interferón alfa 2b convencional y ribavirina frente al tratamiento con interferón alfa 2b convencional en monoterapia, tanto para primeros tratamientos como para el tratamiento de rescate, y sin un incremento excesivo de los efectos secundarios<sup>198-200</sup>. En reuniones de consenso en América y Europa se concluyó que el tratamiento estándar de la hepatitis crónica por VHC en ausencia de contraindicación para el empleo de ribavirina era el tratamiento combinado de interferón alfa convencional, 3MU tres veces por semana, y ribavirina, 1.000-1.200 mg/día, durante 24-48 semanas (nivel A). La adición de moléculas de polietilenglicol al interferón alfa convencional da lugar a una nueva molécula, peginterferón o interferón pegilado, más soluble en agua y con un diferente metabolismo. Debido a estos cambios, el interferón alfa pegilado tiene una vida media significativamente más larga y mejora su biodisponibilidad (valores en sangre mantenidos y aumento del área bajo la curva) respecto a interferón alfa convencional. En consecuencia, su administración puede realizarse una vez por semana. Existen dos interferones alfa pegilados, el derivado del interferón alfa-2a, peginterferón alfa 2a (40 kDa) (Pegasys) y el derivado del interferón alfa-2b, peginterferón alfa 2b (12 kDa) (Pegintron), con diferencias en el método de pegilación y, por tanto, también en su metabolismo y biodisponibilidad. Actualmente está comercializado en España el peginterferón alfa 2b (12 kDa), mientras que el peginterferón alfa 2a (40 kDa) estará disponible dentro de unos meses. El peginterferón alfa 2b (12 kDa) se administra individualizando la dosis al peso del paciente (1,5 µg/kg/semana). El peginterferón alfa 2a (40 kDa) se administra en dosis fijas de 180 µg/semana. No existen ensayos clínicos compa-

rativos entre pautas basadas en un tipo u otro de interferón pegilado que permitan definir la igualdad o diferencias entre la eficacia de cada uno.

Tanto el peginterferón alfa 2a (40 kDa) como el 2b (12 kDa) han demostrado en ensayos clínicos ser más eficaces en monoterapia que los correspondientes interferones alfa convencionales<sup>201-205</sup>.

Recientemente dos ensayos clínicos aleatorios y parcialmente ciegos demuestran que, de manera global el tratamiento con interferón alfa 2b (12 kDa) o 2a (40 kDa) y ribavirina es más eficaz e igualmente tolerado que el tratamiento con interferón alfa convencional y ribavirina<sup>204,205</sup>. En los dos estudios todos los pacientes fueron tratados durante 48 semanas. En ambos estudios, la respuesta sostenida fue significativamente mejor en los pacientes con genotipo 1 que fueron tratados con la combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina. En pacientes con genotipo 2 ó 3, la pauta de interferón alfa 2a (40 kDa) y ribavirina fue más eficaz que el interferón alfa convencional y ribavirina<sup>205</sup>. Aunque en pacientes con genotipo 2/3 peginterferón alfa 2b (12 kDa) con ribavirina tuvo globalmente similar eficacia que interferón alfa 2b convencional y ribavirina, cuando se analizaron sólo los pacientes que recibieron dosis de ribavirina superior a 10,6 mg/kg/día sí hubo mayor eficacia en la pauta con peginterferón alfa 2b (12 kDa)<sup>204</sup>. Por su diseño, estos estudios no permitían definir si pautas más cortas de tratamiento con peginterferón y ribavirina (6 meses) eran igual de eficaces que pautas de 1 año en todos o en algún subgrupo (por ejemplo, genotipos más favorables en respuesta). Tampoco el número de pacientes incluidos con genotipos 4, 5 ó 6 era suficiente como para permitir un análisis de estos subgrupos, aunque en general la tasa de respuesta y el comportamiento en diferentes pautas

tiende a ser parecido al de los pacientes con genotipo 1. Un análisis de los resultados del estudio de Manns et al permitió definir una asociación estadísticamente significativa entre eficacia y tratamiento con ribavirina a dosis superior a 10,6 mg/kg/día en todos los escenarios, pero más marcada en pacientes con peor probabilidad de respuesta (genotipo 1, fibrosis en puente o cirrosis). En relación con este resultado, la Agencia Europea del Medicamento recomienda el tratamiento con ribavirina ajustado al peso (si < 65 kg, 800 mg/día; si 65-85 kg, 1.000 mg/día; si > 85 kg, 1.200 mg/día). En un estudio recientemente comunicado se ha valorado de manera prospectiva la duración del tratamiento con interferón alfa 2a (40 kDa) y ribavirina y la dosis más adecuada de ribavirina. Los pacientes con genotipo 1 presentaron una mejor respuesta con pautas de 48 semanas versus 24 semanas y con pautas de ribavirina de 1.000-1.200 mg/día según peso que con pautas de 800 mg/día independientemente de peso. Por el contrario, los pacientes con genotipo no 1 (fundamentalmente 2 y 3) no se beneficiaron de un tratamiento de más de 6 meses ni de dosis de ribavirina superiores a 800 mg/día<sup>206</sup>.

En la tabla 6 se recoge la probabilidad de respuesta al tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes mono infectados obtenida analizando conjuntamente los resultados por intención de tratar de los principales estudios. La probabilidad global variará ampliamente según la distribución de los genotipos de la población tratada; por ello es más práctico tener en cuenta la probabilidad de respuesta de cada genotipo.

Como en otros tratamientos antivirales, la adhesión al tratamiento ha resultado ser un factor crítico en la eficacia de la respuesta en todos los escenarios, más importante en los pacientes con menor probabilidad de res-

**TABLA 6. Probabilidad de respuesta sostenida virológica al tratamiento anti-VHC en pacientes mono infectados (por intención de tratar)**

Pauta	Respuesta global media(rango)	Respuesta genotipos 1 media (rango)	Respuesta genotipos 2, 3 media (rango)
Interferón alfa convencional 12 meses	16% (13%-19%)	9% (7%-11%)	31% (29%-35%)
Interferón alfa pegilado 12 meses	29%	21%	45%
Interferón alfa convencional + ribavirina 6 meses	33% (25%-37%)	17% (16%-18%)	66% (64%-69%)
Interferón alfa convencional + ribavirina 12 meses	44 % (38%-47%)	33% (28%-37%)	68% (61%-79%)
Interferón alfa pegilado + ribavirina 6 meses	----	41%	78%
Interferón alfa pegilado + ribavirina 12 meses	56% (54%-58%)	46% (42%-48%)	78% (75%-78%)

puesta. En un estudio con peginterferón alfa 2b (12 kDa) y ribavirina, los pacientes que recibieron más del 80% de la dosis prescrita durante más del 80% del tiempo recomendado tuvieron una tasa de respuesta sostenida del 72% frente al 46% del resto de los pacientes<sup>207</sup>.

En conclusión, el tratamiento actual de los pacientes con hepatitis crónica C debe ser interferón pegilado y ribavirina durante 1 año en pacientes con genotipo 1 (y probablemente en genotipo 4) e interferón pegilado con ribavirina 6 meses en pacientes con genotipo 2 ó 3 (nivel A). Aunque los pacientes con genotipo 2 ó 3 podrían ser tratados con interferón alfa y ribavirina durante 6 meses por cuestiones de relación coste-eficacia, la mayor conveniencia en la administración de la pauta de interferón pegilado y ribavirina sin incremento de los efectos secundarios y la mayor eficacia de esta pauta aconsejan utilizar interferón alfa y ribavirina como segunda opción en este subgrupo de pacientes (nivel B). Al menos en pacientes con genotipo 1 se debe asegurar que la dosis de ribavirina prescrita sea superior a 10,6 mg/kg (1.000-1.200 mg según peso) (nivel A). La adhesión al tratamiento, tanto en tiempo como en dosis, es un factor relacionado con la eficacia; por tanto, los ajustes de dosis e interrupciones del tratamiento en relación con efectos secundarios deben indicarse sólo cuando sea necesario o no haya otras alternativas (nivel B). Los pacientes que no toleren o en quienes esté contraindicado el tratamiento con ribavirina deben ser tratados con monoterapia de interferón pegilado durante un año (nivel A).

*Factores predictores de respuesta.* Existen factores pretratamiento asociados con una diferente probabilidad de respuesta al tratamiento antiviral de la infección por VHC<sup>208</sup>. En este sentido han quedado bien definidos como principales factores favorables de respuesta los genotipos 2 ó 3, una baja viremia por VHC y una histología hepática con hepatitis crónica leve o moderada y ausencia de cirrosis. También son factores favorablemente asociados a la respuesta al tratamiento, pero de menor impacto, el sexo femenino, la edad joven (menor de 40 años), antecedentes de UDVP (posiblemente por mayor prevalencia de genotipos 3), corto tiempo desde que se estableció la infección por VHC y valores ba-

jos de hierro en el suero o en el tejido hepático<sup>198,199</sup>. Se ha estimado que el genotipo y la carga viral explican un 80% de la variabilidad en la respuesta al tratamiento entre diferentes pacientes, mientras que el resto de factores, edad, sexo y estadio de la fibrosis explicarían el 20% de dicha variabilidad<sup>209</sup>. Por el contrario, son factores predictivos de baja respuesta, en especial el genotipo 1 o la enfermedad hepática histológicamente avanzada. Otro factor asociado a una menor probabilidad de respuesta es la coexistencia de inmunodepresión. Muchos de estos factores (genotipo, alta viremia, tiempo transcurrido desde la primoinfección y probablemente alguno más) podrían estar relacionados con una mayor diversidad de la quasispecie infectante y ser éste el principal factor de resistencia al tratamiento antiviral, aunque este hecho no ha sido suficientemente estudiado<sup>210</sup>.

En todo caso ninguno de los factores pretratamientos por sí solo tiene un poder predictivo positivo o negativo de respuesta al tratamiento como para que sea considerado criterio absoluto para tratar o no a un paciente determinado.

Los factores pretratamiento predictores de respuesta pueden ayudar a definir la duración más adecuada del tratamiento antiviral de la hepatitis crónica por VHC. En un subestudio reciente basado en los ensayos clínicos con interferón alfa 2b y ribavirina que incluyó a 1.744 pacientes se analizó la combinación de cinco factores pretratamiento favorablemente asociados a la respuesta sostenida (edad menor de 40 años, sexo femenino, viremia por VHC menor de 3,5 millones copias/ml, ausencia o mínima fibrosis, F0 o F1, en la biopsia hepática y genotipo 2 ó 3). Los pacientes con cuatro o cinco factores favorables tienen una alta probabilidad de respuesta, mayor del 50% y no significativamente diferente si el tratamiento se mantiene durante 6 ó 12 meses. Aquellos con menos de cuatro factores predictores de respuesta favorables tienen una tasa de respuesta mayor con las pautas de 12 meses<sup>211</sup>. Por ello en el subgrupo de pacientes con menos de cuatro factores pretratamiento favorables los autores recomiendan alargar el tratamiento a 12 meses si la viremia para VHC en la semana 24 de tratamiento es negativa (nivel B). Al no haberse estratificado la aleatorización de los pacientes en estos estudios por factores predictores de respuesta, los resultados del

subestudio deben ser considerados preliminares y esperar su confirmación.

Una vez iniciado el tratamiento, la monitorización de la viremia del VHC puede ser de utilidad para la predicción de la respuesta final. En este sentido, con el tratamiento de interferón alfa 2b y ribavirina, la ausencia de respuesta virológica en la semana 24 predice un fracaso del tratamiento, aunque se prolongue éste a 48 semanas (2% de respuesta sostenida frente a 3% en pacientes que son tratados durante 24 semanas). Por el contrario, una viremia de VHC negativa en la semana 24 de tratamiento se asocia con un 74% de respuesta sostenida<sup>198,199</sup>. Estos factores tienen un poder predictor mayor que los factores pretratamiento referidos en el apartado anterior.

Recientemente, en pacientes tratados con interferón pegilado o convencional y ribavirina en ensayos clínicos se ha demostrado que una disminución de la viremia de menos de 1 log en la cuarta semana de tratamiento o PCR VHC positiva con descenso inferior a 2 log en la semana 12 de tratamiento tiene un alto valor predictivo negativo (> 95%) de la respuesta final<sup>90-92, 205</sup>. Incluso la determinación de la viremia VHC tras una dosis de interferón podría identificar pacientes con resistencia primaria al tratamiento y alta probabilidad de falta de respuesta<sup>212,215</sup>. La consideración de estos criterios, una vez validados, permitirá una exposición menor de los pacientes no respondedores a los efectos secundarios del tratamiento y una mejor relación coste-beneficio del tratamiento. Sin embargo, es muy importante considerar la variabilidad interensayo e interlaboratorio de la determinación cuantitativa de la viremia por VHC medida por técnicas de biología molecular ya que, como se comentaba en el apartado de diagnóstico, puede haber hasta 1 log de diferencia entre dos determinaciones de la misma muestra ( $\pm 0,5$  log).

*Indicación del tratamiento de la hepatitis crónica por VHC.* Las indicaciones de tratamiento antiviral de la hepatitis C no han variado sustancialmente de las establecidas en los estudios con monoterapia de interferón<sup>214</sup>. Se debe recomendar tratamiento a aquellos pacientes con elevación persistente de transaminasas, viremia para VHC positiva y hallazgos de fibrosis y/o moderada inflamación en la biopsia hepática (incluido cirrosis de grado A de Child) sin contraindicaciones del tratamiento (nivel A).

*Contraindicaciones del tratamiento de la hepatitis crónica por VHC.* Son contraindicaciones absolutas para iniciar el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC el UDVP activo, el consumo de alcohol, el embarazo, las alteraciones psiquiátricas graves, como psicosis o ideas de suicidio; la enfermedad cardiovascular o hematológica (citopenias moderadas-graves) no controlada, la insuficiencia renal con aclaramientos de creatinina inferiores a 50 ml/min y la cirrosis hepática descompensada (grados B o C de Child)<sup>209</sup>. La infección por el VIH no debe considerarse una contraindicación absoluta para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC<sup>209</sup> (nivel C).

#### *Hepatitis crónica por VHC y situaciones especiales*

Existen varias situaciones en las que el tratamiento antiviral de la infección por VHC no está bien definido. En estos casos es recomendable plantearse el tratamiento sólo dentro de estudios clínicos o en circunstancias excepcionales. Ejemplos de estas situaciones son la hepatitis crónica con afección histológica leve (por ejemplo, fibrosis 0), la infección crónica por VHC con transaminasas persistentemente normales, la infección crónica por VHC con manifestaciones extrahepáticas y las coinfecciones con VHB.

#### *Tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes coinfectados*

*Consideraciones generales.* La evolución de la hepatitis C en los pacientes coinfectados por el VIH es peor, desarrollando más rápidamente cirrosis. Teniendo esto en cuenta, y sabiendo que el sujeto VIH positivo tendrá que recibir fármacos antirretrovirales con potencial hepatotóxico, y que la hepatitis C puede reactivarse al reconstituirse el sistema inmunológico<sup>140</sup>, la indicación del tratamiento de esta hepatopatía podría estar incluso más justificada que en otros pacientes sin comorbilidad (nivel C). Por el contrario, una menor experiencia y menor probabilidad de respuesta debido a la inmunodeficiencia o a factores asociados a peor respuesta, más frecuentes entre la población coinfectada por VIH (mayores viremias de VHC, genotipos desfavorables, sexo masculino, comorbilidad, etc.) podría hacer que los clínicos que manejan a pacientes coinfectados fueran más reticentes en la indicación del tratamiento antiviral de la hepatitis crónica por VHC.

Aunque existen varios estudios en marcha, actualmente no disponemos de estudios controlados o comparativos, doble ciego, que permitan definir con criterios de máxima evidencia la eficacia de las distintas pautas de tratamiento de la hepatitis crónica por VHC en pacientes coinfectados por el VIH.

El objetivo primario del tratamiento antiviral en la hepatitis crónica por el VHC en pacientes coinfectados por el VIH debe ser, como en los no coinfectados, la erradicación de la infección por el VHC (nivel C). Otros objetivos secundarios del tratamiento de la hepatitis crónica por VHC en pacientes coinfectados pueden ser mejorar el control y el pronóstico de la infección por el VIH al mejorar la seguridad de los antirretrovirales en los pacientes que erradiquen o controlen la infección por el VHC. Más dudoso es el beneficio directo adicional que puede suponer el tratamiento antiviral frente al VHC sobre el control de la replicación del VIH. Estudios preliminares han observado una disminución de la viremia del VIH entre 0,5 y 1,25 log en los primeros 28 días de tratamiento con interferón alfa o con interferón pegilado, no atribuible al tratamiento antirretroviral<sup>215</sup>.

Por otra parte, y aunque los datos son aún preliminares, es posible que el tratamiento tenga efectos beneficiosos en cuanto a la histología, incluso en pacientes sin respuesta virológica. En el estudio ACTG A5071 se encontró una mejoría histológica en las biopsias practicadas a los 6 meses de tratamiento en el 26% de los respondedores al tratamiento con interferón pegilado alfa 2a (40 kDa) y ribavirina y en el 40% de las no respondedores<sup>216</sup>.

Para valorar el tratamiento de la hepatopatía y eventualmente establecer prioridades respecto a la terapia antiviral frente al VHC en un paciente VIH positivo hay que tener en cuenta:

1. Su situación con respecto al VIH: el grupo de expertos sobre el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC del Instituto Nacional de la Salud Americano recomienda que la infección por el VIH esté bajo control, con una buena situación clínica y funcional, y el régimen antirretroviral sea estable cuando se considere tratar la hepatitis crónica por el VHC en un paciente coinfectado por VIH<sup>214</sup>. Aunque el mejor marcador de control de la infección por el VIH es la viremia, con la que existe evidencias de asociación a la respuesta al tratamiento frente a la infección por VHC es con la situación inmunológica. Aquél es tanto más eficaz cuanto mejor sea ésta<sup>217-219</sup>.
2. Su situación con respecto al VHC: deberán cumplirse los mismos criterios de indicación de terapia que en pacientes no coinfectados, incluida la recomendación y la valoración de la biopsia hepática.
3. Debemos asegurarnos e insistir, incluso más que en otro grupo de pacientes, en la abstención absoluta de drogas, fundamentalmente alcohol, heroína y cocaína, y tener en cuenta si el paciente está tomando otros fármacos.
4. No deben existir contraindicaciones al tratamiento antiviral de la infección por VHC. En este sentido, poner especial énfasis en descartar la coexistencia de enfermedades psiquiátricas, como depresión o ideas autolíticas, y valorar la severidad y el control de enfermedades hematológicas (anemia, neutropenia o trombopenia) de alta prevalencia entre los pacientes con infección por el VIH.
5. Debemos tener presentes y monitorizar las posibles interacciones entre la medicación antirretroviral y el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC, especialmente en una época donde las evidencias y trascendencia clínica de estas interacciones están aún poco definidas.

*Experiencias en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC en pacientes coinfectados por el VIH:*

1. *Eficacia de la monoterapia con interferón alfa.* Los estudios realizados son en su mayoría series de casos, con pocos pacientes, retrospectivos, la mayoría no publicados, con mala definición de las variables de desenlace final o del sistema de valoración (por intención de tratar o por tratamiento realizado) y con insuficiente definición de los tratamientos concomitantes, especialmente del tratamiento antirretroviral. En un metaanálisis de estas experiencias, la tasa de respuesta media sostenida virológica y biológica se sitúa alrededor del 15% y 19%, respectivamente, siendo algo mejor si se consideran sólo los casos tratados durante 12 meses (tabla 7). Sin embargo, el rango de respuesta es muy amplio (0%-44%)<sup>218,220-224</sup>.

TABLA 7. Respuesta sostenida (RS) en VIH positivos al tratamiento con interferón

Autor y referencia bibliográfica	N.º	CD4	RS (IT)	Pauta de tratamiento
Marriott, et al <sup>224</sup>	13 (1 cirrosis)	584 ± 285	4/14 (GPT) 5/14 (ARN)	9 MU/día, 5 meses 6 MU/día, 5 meses 3 MU, 5/semana, 5 meses
Boyer, et al <sup>220</sup>	12 (2 cirrosis)	352 ± 257 (7,200-350) (2 < 200)	1/12 (GPT)	1-5 MU 3/semana, 4-6 meses
Mauss, et al <sup>218</sup>	17	525 (resp) 245 (no resp) (n = 8 y 9)	5/17 (GTP y ARN)	5 MU, 5/semana ≥ 4 meses
Boldorini, et al <sup>248</sup>	12		4/12 (GTP) 1/12 (ARN) (18 meses)	12 meses
Pizarro, et al <sup>249</sup>	8	400-757	2/8 (GTP) (22 y 48 meses)	6 MU, 5/semana, 5 meses 3 MU, 5/semana, 5 meses los no respondedores 6 meses más
Soriano, et al <sup>217</sup>	80	> 200	18/80 (GTP y ARN)	5 MU, 5/semana, 5 meses 3 MU, 5/semana, 9 meses
Paesa, et al <sup>250</sup>	17	556 ± 241	2/17 (ARN)	Diferentes dosis, 6-12 meses
Linares, et al <sup>251</sup>	17 (datos de 11)		5/11 GPT 2/11 ARN	3 MU 5/semana, 9 meses
Pol, et al <sup>252</sup>	16		0/16 (GTP)	3 MU 5/semana, 6 meses
Marcellín, et al <sup>225</sup>	20	350	3/20 (GPT)	5 MU, 5/semana, 6 meses
De Sanctis, et al <sup>253</sup>	27		1/27 a los 2 años	6 MU, 5/semana, 18 meses
Uberti, et al <sup>253</sup>	27	> 200	1/27 a los 2 años	6 MU, 5/semana, 6 meses
Stoll, et al <sup>254</sup>	20	342 ± 202	0/20 ARN	6 MU, 5/semana, 9-12 meses
Martínez, et al <sup>255</sup>	14	> 450	2/14 ARN	3 MU, 5/día, 1 año
Hayashi, et al <sup>256</sup>	7	«bajos»	0/7 ARN	9 MU/día, 2 semanas 9 MU 3/semana, 22 semanas
Causse, et al <sup>257</sup>	63		7/63 (GPT)	5 MU 5/semana, 6 meses
Prestileo, et al <sup>258</sup>	41		1/41	3-6 MU 5/semana, 24 semanas
Soriano, et al <sup>259</sup>	29		7/29 (GTP y ARN)	5-8 MU 5/semana, incrementos de dosis
Sulkowski, et al <sup>260</sup>	14	343	1/14 ARN	
Bruno, et al <sup>261</sup>	50	515	0/50 ARN	3 MU/día, 48 semanas
Di Martino, et al <sup>262</sup>	32	482	2/32 (GTP)	3 MU 5/semana, 24 semanas
Total	555		67/346 GPT (19,3%) 44/297 ARN (14,8%)	

RS: respuesta sostenida; IT: intención de tratar.

Otras características comunes en la mayoría de los estudios fueron la inclusión de pacientes con relativa buena situación inmunológica, generalmente más de 200 linfocitos CD4/ $\mu$ l y estar realizados en una época previa al tratamiento antirretroviral de alta eficacia. La experiencia más fiable y publicada es la del Grupo Español para el Estudio de la Coinfección Hepatitis-VIH<sup>217</sup>. En este estudio prospectivo, 80 pacientes coinfectados y 27 pacientes no coinfectados fueron tratados con interferón alfa 2b durante 12 meses. La tasa de respuesta sostenida biológica y virológica fue del 22,5 % en los coinfectados y del 26% en no coinfectados, similar a la descrita históricamente en pacien-

tes con hepatitis crónica por VHC no coinfectados tratados con interferón alfa. Otros hallazgos importantes de este estudio fueron la mejor respuesta de las mujeres, de los pacientes con menor viremia, y sobre todo, de los pacientes con más de 500 linfocitos CD4+/ $\mu$ l, este último punto confirmado en un estudio reciente<sup>218</sup>.

2. *Eficacia de la terapia combinada con interferón alfa y ribavirina.* La experiencia con interferón alfa y ribavirina en pacientes coinfectados por VIH y VHC es aún escasa y limitada a estudios de series de casos. En la tabla 8 se resumen las series que incluyen a pacientes sin tratamiento previo de la hepatitis, analizan la respuesta sostenida virológica

TABLA 8. Respuesta sostenida (RS) en VIH positivos al tratamiento con Interferon-Ribavirina

Autor y referencia bibliográfica	N.º	CD4	RS (IT)	Pauta de tratamiento
Sauleda, et al <sup>265</sup>	20	490	8/20	IF: 3 MU, 3/sem; R: 800-1.200 mg, 6-12 meses, según carga viral y genotipo
Nasti, et al <sup>219</sup>	17	> 500	3/17	IF: 3 MU, 3/sem; R: 1000-1.200 mg, 6 meses
Landau, et al <sup>255</sup>	51	412	11/51	IF: 3 MU, 3/sem; R: 1000-1.200 mg, 12 meses
Suciu, et al <sup>252</sup>	20	450	8/20	IF: 3 MU, 3/sem; R: 800-1.000 mg
Bochet, et al <sup>194</sup>	30	377	6/30	IF: 3 MU, 3/sem; R: 800-1.200 mg, 6-9-12 meses
Bini, et al <sup>254</sup>	52	424	7/52	IF: 3 MU, 3/sem; R: 1.000-1.200 mg, 6-12 meses según genotipo
Perez Olmeda, et al <sup>264</sup>	111	> 550	17/106**	IF: 3 MU, 3/sem, 24 semanas vs 6 MU, 7/sem 18 semanas R: 800 mg
Total	281		60/276 (22%)	

RS: respuesta sostenida; IT: intención de tratar; IF: interferón alfa. R: ribavirina; sem: semanas; \*Se trata de un ensayo clínico que compara una pauta estándar de interferón alfa con otra pauta de inducción. \*\*Datos de póster (en el resumen respuesta sostenida del 22,3% es sobre datos observados).

y si han sido comunicadas en congresos y posteriormente publicadas se ha tenido en cuenta sólo los datos de la publicación.

La eficacia global del tratamiento con interferón alfa convencional y ribavirina en pacientes coinfectados se sitúa alrededor del 22% (16%-40%). Algunas de estas series incluían un alto porcentaje de pacientes con cirrosis hepática o limitaron el tratamiento a 6 meses, independientemente de genotipo, lo que pudo contribuir a una tasa de respuesta inferior a la esperada en relación a lo descrito en pacientes mono infectados por VHC. Sin embargo, varios datos apoyan que la respuesta al tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes coinfectados con interferón alfa convencional y ribavirina es inferior a la de los pacientes mono infectados por VHC:

- La tasa de interrupciones del tratamiento por abandono o efectos adversos es superior en pacientes coinfectados (véase más adelante).
- Varios ensayos clínicos aleatorios con un significativo número de pacientes, aún no concluidos, refieren en sus análisis preliminares una baja tasa de respuesta virológica temprana o en el fin de tratamiento con la pauta convencional de interferón alfa a días alternos y ribavirina durante 48 semanas, si bien es cierto que en un estudio con un número significativamente menor de pacientes las tasas de respuesta a las 24 semanas fueron parecidas a las de los estudios con pacientes mono infectados (tabla 9). Por su alto valor predictivo,

TABLA 9. Ensayos clínicos con tratamiento anti-VHC combinado en pacientes infectados por el VIH

Autor y referencia bibliográfica	N.º	Linfocitos CD4+µl	RS (IT)	Pauta de tratamiento
Sulkowski, et al <sup>228</sup>	79/82	551/535	Sem-12: 20/79 (25,5%) 8/82 (9,8%)	IF: 3 MU, 7/sem, frente a 3 MU, 3/sem, 48 semanas; R: 800 mg
Cheng, et al <sup>216</sup>	133	> 300	Sem-24: 15% frente a 44%	IF: 6 MU 3/sem, 12 semanas, luego 3 MU, 3/sem, 36 semanas; R: dosis crecientes hasta 1000 mg Frente a Peg-IF alfa 2a (40 kDa) 180 µg/sem más R
Kostman, et al <sup>255</sup>	110	504 PCRVIH indetectable (57%)	Sem-12: 5% frente a 25% Sem-48: 26%	IF: 3 MU 3/sem, 48 semanas; R: placebo (si a 12 sem PCR+ se añade 800 mg/día) frente a 800 mg/día desde día 1
Esteban, JI <sup>250</sup>	27	537 PCRVIH indetectable (74%)	Sem-24: 48% frente a 58% genotipo 1-4, 28% frente al 75% genotipo 2-3, 89% frente a 75%	IF: 3 MU 3/sem, R: 800 mg/día 48 sem frente a PegIF alfa 2b (12 kDa) 1,5 µg/sem; R: 800 mg/día, 48 sem

RS: respuesta sostenida; IT: intención de tratar; IF: interferón alfa. R: ribavirina; sem: semanas.

estos resultados sugieren que la respuesta virológica sostenida en pacientes coinfectados por VHC y VIH será inferior al 20% en estas series, lo que supone una tasa de respuesta de la mitad o menos que la establecida para pacientes con monoinfección por VHC.

- En el único ensayo clínico de tratamiento con interferón alfa convencional y ribavirina durante 24 ó 48 semanas según genotipo, en pacientes coinfectados por VIH y VHC (32 pacientes) controlado con pacientes monoinfectados por VHC (64 pacientes) con similar distribución de sexo, raza (un tercio de los pacientes eran de raza negra), genotipo de VHC (85% genotipo 1) y cirrosis hepática (22% de los pacientes), la tasa de respuesta virológica sostenida demostraba una tendencia a ser inferior en los pacientes con infección por VIH (22% frente a 27% en todos los pacientes; 40% frente a 50% en genotipo 2 ó 3 y 19 frente a 22% en genotipos 1).
- La velocidad con que se aclara la viremia del VHC con tratamiento anti-VHC es más lenta en pacientes coinfectados que en aquellos monoinfectados<sup>225,226</sup>. Posiblemente, este hecho esté en relación con una peor respuesta linfocitotóxica frente al VHC en los pacientes coinfectados<sup>227</sup>.

Actualmente no disponemos de resultados concluyentes de respuesta sostenida, con la utilización de mayores dosis de interferón alfa convencional, la administración diaria del mismo o con la asociación de pautas de inducción. Resultados preliminares indican una mayor tasa de respuesta en pacientes en tratamiento combinado con interferón alfa convencional administrado diariamente frente a días alternos<sup>228</sup>. Estos resultados indirectamente indican una mayor probabilidad de respuesta del tratamiento basado en interferón pegilado en pacientes coinfectados.

3. *Eficacia de tratamientos basados en interferón pegilado (sin y con ribavirina).* Las experiencias de tratamiento con interferón pegilado en pacientes coinfectados por VHC y VIH son muy limitadas. Al menos cuatro estudios en fase II/III, con un amplio número de pacientes incluidos, están desarrollándose en estos momentos con el objetivo de definir la tasa de respuesta al tratamiento, comparar la eficacia entre interferón alfa convencional con ribavi-

rina e interferón pegilado con o sin ribavirina y definir la respuesta en función de factores relacionados con la infección por el VHC, relacionados con la infección por el VIH o características demográficas del paciente.

Khalili et al han comunicado la experiencia en 106 pacientes coinfectados (media de linfocitos CD4+ 513 ± 21, 63% con viremia VIH < 50 copias/ml, 80% genotipo 1) tratados con interferón pegilado alfa2a (40 kDa) en monoterapia durante 12 semanas. La tasa de respuesta virológica a la semana 12 (viremia VHC indetectable o disminución de más de 2 log respecto a viremia VHC basal) fue del 34%<sup>229</sup>.

En el ensayo clínico ACTG A5071, en pacientes coinfectados por VHC y VIH, la tasa de respuesta (viremia VHC indetectable) a la semana 24 de tratamiento fue significativamente mayor en pacientes tratados con peginterferón alfa 2a (40 kDa) y ribavirina (44%) que en tratados con interferón alfa convencional y ribavirina (15%)<sup>216</sup>.

En un ensayo clínico realizado en el hospital Vall d'Hebron en Barcelona en el que se comparaban perinterferón alfa 2b (12 kDa) y ribavirina frente a interferón 2b y ribavirina, en pacientes con buen control virológico (74% de viremia para VIH indetectable) y buena situación inmunológica (media de linfocitos CD4+ > 500) se observó una respuesta en la semana 24 (PCR VHC negativa) del 58% frente al 48% respectivamente, diferencia a expensas de la respuesta en pacientes con genotipo 1-4 (47% frente al 28%, respectivamente). El estudio incluye pocos pacientes (26 y 27 en cada grupo) pero permite especular que una adecuada selección de los candidatos puede mejorar la eficacia del tratamiento anti-VHC en pacientes coinfectados<sup>230</sup>.

En el estudio observacional de una cohorte española de pacientes coinfectados por el VIH y el VHC con más de 300 linfocitos CD4+/μl e infección VIH controlada, 65 casos fueron tratados con interferón alfa 2b (12 kDa) y ribavirina, 800 mg/día durante 12 meses, si el genotipo era 1-4 (70%) o 6 meses si el genotipo era 3 (30%). La tasa de respuesta al final del tratamiento fue del 50% (10% en genotipo 1-4 y 59% en genotipo 3). La tasa de respuesta sostenida fue de un 33%. Debemos destacar que en este análisis preliminar fueron incluidos una mayor proporción de pacientes con genotipo 3 debido a una pauta de tratamiento más corta<sup>231</sup>.

*Factores predictores de respuesta del tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes coinfectados por el VIH.* Al igual que en paciente mono infectado por VHC los pacientes con genotipo 2 ó 3, baja viremia VHC y sexo femenino tienen una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento anti-VHC, confirmada al menos en un estudio<sup>217,251-253</sup>. Otros factores pretratamiento posiblemente asociados a la respuesta, como el grado de fibrosis, el tiempo de la infección por VHC, el peso o la raza no han sido aún estudiados en pacientes coinfectados.

En varios estudios se ha encontrado una correlación entre la cifra de linfocitos CD4+ y la respuesta al tratamiento anti-VHC<sup>217,253</sup>. La mayoría de los estudios no incluyen pacientes con menos de 200 linfocitos CD4+, por lo que la eficacia del tratamiento anti-VHC en estos pacientes es, en este momento, impredecible.

No existen estudios en pacientes coinfectados que hayan analizado la probabilidad de respuesta fin de tratamiento en función de la dosis de interferón o ribavirina utilizada (dosis fija o ajustada a peso), de la duración del tratamiento (6, 12 meses, etc.) o de la respuesta intermedia al tratamiento. La cinética de la viremia del VHC en respuesta al tratamiento es diferente en pacientes coinfectados por el VIH respecto a aquellos mono infectados<sup>225,226</sup>. Por tanto, puede no ser adecuado trasladar los factores predictores de respuesta tras inicio de tratamiento anti-VHC, obtenidos en estudios con pacientes mono infectados, a la práctica clínica del paciente coinfectado.

*Seguridad del tratamiento anti-VHC e interacciones con los antirretrovirales en pacientes coinfectados por VIH y VHC.* Puesto que muchos de los estudios son series de casos y no han sido publicados, existe una infracomunicación de los datos de tolerancia al tratamiento anti-VHC en estos pacientes.

Las series más numerosas de pacientes coinfectados tratados con interferón alfa convencional y ribavirina estiman que entre un 25% y un 54% de los pacientes coinfectados por el VIH y VHC interrumpirán dicho tratamiento, mientras que esta tasa es alrededor del 20% en pacientes mono infectados por VHC tratados durante un año<sup>251-255</sup>.

Los datos de seguridad, también preliminares, de los estudios que incluyen a pacientes tratados con interferón pegilado y ribavi-

rina indican una tasa de interrupción del 8,5% (5% debido a efectos adversos) a las 12 semanas, del 15% a las 24 semanas y del 22% (14% por efectos adversos) al final del tratamiento, similar a la descrita en pacientes mono infectados (10%-14% por efectos adversos)<sup>204,205</sup>. La tasa de efectos adversos graves e interrupción del tratamiento es más elevada en pacientes con cirrosis (21% frente a 14% en pacientes sin cirrosis).

En general, el espectro de efectos adversos descritos en pacientes coinfectados tratados con interferón alfa y ribavirina es similar al de pacientes mono infectados con el mismo tratamiento. Aunque no existen estudios adecuados, es posible una potenciación de los efectos secundarios de estos fármacos en pacientes tratados concomitantemente con antirretrovirales. En este sentido, es posible una mayor toxicidad hematológica o del sistema nervioso central por interferón o una mayor incidencia de anemia por ribavirina.

Los pacientes coinfectados tratados con interferón alfa, con o sin ribavirina, pueden presentar, además, linfocitopenia CD4+ severa, acidosis láctica o pancreatitis, efectos adversos no comunicados hasta el momento durante el tratamiento de los pacientes mono infectados por VHC.

La linfocitopenia CD4+ se relaciona con el tratamiento con interferón. Una disminución significativa del valor absoluto, aunque no del relativo, puede ocurrir en pacientes coinfectados tratados con interferón alfa<sup>216,217,256</sup>. En algunos pacientes, el descenso de linfocitos CD4+ puede alcanzar cifras con un elevado riesgo de infecciones oportunistas.

La acidosis láctica con o sin pancreatitis ha sido descrita en pacientes tratados con ribavirina y antirretrovirales<sup>228,237</sup>. Su incidencia es baja, pero con una alta tasa de mortalidad. Se desconoce si estos casos representan la incidencia esperada como consecuencia del tratamiento antirretroviral independientemente del tratamiento anti-VHC o si representan la descompensación de la función mitocondrial al añadir el tratamiento anti-VHC a pacientes tratados con antirretrovirales. En este sentido, es importante señalar que la ribavirina es un análogo de nucleósido y que, en pacientes con tratamiento antirretroviral, se ha descrito un riesgo creciente de hiperlactatemia sintomática en función del número de análogos de nucleósidos administrados simultáneamente<sup>258</sup>. Algunos autores han referido una significati-

va pérdida de peso en pacientes coinfectados con el VIH y VHC tratados con interferón y ribavirina, simultáneamente con TAR, como una expresión clínica más de la toxicidad mitocondrial<sup>239</sup>. No hemos encontrado evidencias a favor, pero tampoco en contra, de una mayor susceptibilidad al desarrollo de acidosis láctica en pacientes con cirrosis tratados con combinaciones de análogos de nucleósidos aunque, dado el papel del hígado en el aclaramiento del ácido láctico, esta asociación es posible. Tampoco existen evidencias, ni en la acidosis láctica en contexto de tratamiento antirretroviral ni en el contexto de tratamiento combinado de antirretrovirales y anti-VHC, de que la determinación rutinaria de la lactatemia tenga utilidad clínica. La interpretación de cifras alteradas en pacientes sin clínica de acidosis láctica puede resultar difícil y confusa.

La ribavirina es un inhibidor de la 5'-monofosfato deshidrogenasa y potencia el metabolismo de ddI y de abacavir cuando se administran conjuntamente<sup>240,241</sup>. Es posible que un incremento de los valores de trifosfato de didanosina, el metabolito activo de ddI, esté relacionado con los casos de pancreatitis descritos en pacientes tratados con ambos fármacos<sup>228,237,242</sup>.

La ribavirina disminuye *in vitro* la fosforilación de la zidovudina y la estavudina<sup>243-246</sup>. La trascendencia clínica de esta interacción es desconocida pero hasta el momento no se ha descrito una disminución de la actividad anti-VIH en pacientes tratados con antirretrovirales a los que se añade tratamiento con interferón y ribavirina. El papel que puede desempeñar la actividad anti-VIH del interferón alfa, especialmente en su formulación pegilada, compensando la posible disminución de actividad de AZT o d4T, tampoco ha sido estudiado<sup>215</sup>.

No existen estudios que hayan analizado la repercusión del uso combinado de AZT o d4T con ribavirina sobre la fosforilación de la ribavirina. Una disminución del metabolismo de la ribavirina es posible en estas circunstancias y podría ser un factor más que explique la menor eficacia observada hasta el momento con el tratamiento combinado anti-VHC en pacientes coinfectados por VIH y VHC respecto a monoinfectados por VHC. En dos estudios recientes que incluyen más de 150 pacientes coinfectados tratados con interferón y ribavirina más del 80% recibían simultáneamente antirretrovirales que in-

cluían AZT o d4T<sup>251</sup>. En menos del 4% de los pacientes fue necesario reducir la dosis de ribavirina, tasa inferior a la referida en pacientes monoinfectados tratados con interferón y ribavirina. Por tanto, la dosis óptima de ribavirina en razón a su eficacia, interacciones con antirretrovirales y toxicidad, en el tratamiento de pacientes coinfectados no está suficientemente definida.

En resumen, son necesarios más estudios que definan mejor la eficacia, seguridad y pautas más adecuadas en el tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes coinfectados por el VIH. Los pacientes coinfectados tienen una peor tasa de respuesta al tratamiento con interferón y ribavirina que los pacientes monoinfectados, especialmente aquellos pacientes con genotipo 1. La respuesta al tratamiento es mejor en pacientes con genotipo 2 ó 3, en pacientes con baja viremia y en aquellos con mayores recuentos de linfocitos CD4+, aunque sin alcanzar las tasas de respuestas de pacientes monoinfectados. Además, los pacientes coinfectados frente a pacientes monoinfectados por VHC tratados con interferón y ribavirina tienen una mayor probabilidad de interrumpir el tratamiento y, posiblemente, de desarrollar efectos adversos. Algunos de estos pacientes pueden desarrollar acidosis láctica severa y/o pancreatitis.

En pacientes coinfectados es urgente investigar si las dosis y los tiempos de tratamiento óptimos de los fármacos anti-VHC deben ser iguales que en monoinfectados, en concreto si las pautas de 6 meses en los genotipos 2 ó 3 son iguales de eficaces que las de un año, y si es posible predecir la respuesta final por la evolución de la viremia de VHC tras el inicio del tratamiento con el objetivo de evitar toxicidades y costes de tratamiento innecesarios. También es preciso definir si la eficacia y tolerancia del tratamiento es mejor cuando se trata secuencialmente la infección por VHC y la infección por VIH o cuando se trata simultáneamente. Es necesaria nueva información de la eficacia y tolerancia en pacientes coinfectados con menos de 200 linfocitos CD4+ y en pacientes con cirrosis hepática compensada.

*Recomendaciones del tratamiento anti-VHC en pacientes coinfectados (nivel C).* El tratamiento anti-VHC en pacientes coinfectados por VIH y el VHC en la actualidad debe ser indicado de forma individualizada.

Los criterios mínimos para considerar el tratamiento anti-VHC en estos pacientes son la elevación persistente de la GPT, la viremia de VHC positiva, la cifra de linfocitos CD4 superior a 200 células/ $\mu$ L, tratamiento antirretroviral estable o no necesario, la ausencia de infecciones oportunistas activas y la ausencia de contraindicaciones absolutas del tratamiento anti-VHC (embarazo, antecedente de enfermedad psiquiátrica grave, cirrosis hepática grado B o C de Child, enfermedad cardíaca, diabetes mellitus o enfermedad tiroidea no controladas, UDVP o consumo de alcohol activo). Aproximadamente un 50% de los pacientes coinfectados por VIH y VHC no cumplirán estos criterios<sup>247</sup>.

Es recomendable disponer de la biopsia hepática antes de indicar el tratamiento, especialmente en pacientes con genotipo 1 con baja probabilidad de respuesta.

En los pacientes coinfectados con criterios de tratamiento anti-VHC se considerarán las ventajas e inconvenientes de iniciar o diferir el tratamiento anti-VHC. En este sentido se tendrán en cuenta:

- La mayor tasa de respuesta en pacientes con genotipos 2 ó 3 y en pacientes con baja viremia de VHC.
- La menor probabilidad de complicaciones graves en pacientes que no precisan tratamiento antirretroviral simultáneamente y en pacientes sin cirrosis hepática.
- El riesgo de desarrollar toxicidad o de presentar interacciones medicamentosas.
- La facilidad y disponibilidad del paciente para realizar el tratamiento de forma adecuada.

Los pacientes coinfectados antes de iniciar tratamiento antiviral frente a VHC deberán ser informados del objetivo del tratamiento, de los posibles efectos secundarios, incluida la teratogenicidad cuando cualquiera de los dos miembros de la pareja esté en tratamiento, y de la estrecha asociación del cumplimiento con la eficacia del tratamiento.

En los pacientes coinfectados en quienes se indique tratamiento anti-VHC se recomienda tratar con la combinación de interferón alfa pegilado (PegIntron 1,5  $\mu$ g/kg/semana o Pegays 180  $\mu$ g/semana) y ribavirina (800-1200 mg según peso y genotipo viral) como en pacientes monoinfectados. La duración del tratamiento recomendada es de 6 meses para

pacientes con genotipos 2 ó 3 y de 12 meses en el resto. En pacientes que permanecen con viremia VHC positiva tras 6 meses de tratamiento se considerará su interrupción.

Dado que la cinética de la viremia por VHC en respuesta al tratamiento es diferente en pacientes coinfectados, no se recomienda utilizar de forma sistemática los criterios de respuesta intermedios (semana 4 o semana 12) definidos en pacientes monoinfectados para predecir la respuesta final. De forma individualizada pueden considerarse para decidir la continuidad o interrupción del tratamiento en pacientes con dificultad en la tolerancia.

Los pacientes coinfectados que reciban tratamiento anti-VHC deberán ser evaluados antes de iniciar el tratamiento, al menos cada 2 semanas las primeras 4 semanas de tratamiento, cada mes los primeros 6 meses, cada 3 meses hasta finalizar el tratamiento y seguimiento, y siempre que refiera un efecto adverso clínicamente significativo o inesperado. Como en pacientes no infectados por el VIH se recomienda antes del inicio del tratamiento realizar una analítica que incluya hematimetría, bioquímica (SMAC) con determinación de amilasa, y si esta se encuentra alterada de lipasa, pruebas de coagulación, viremia de VHC cualitativa y cuantitativa, genotipo del VHC, viremia VIH y recuento de linfocitos CD4+ en sangre, determinación de hormonas tiroideas y test de embarazo en mujeres. Además, se recomienda realizar las exploraciones que se consideren necesarias para descartar otros tipos de hepatopatías. Se recomienda realizar anamnesis, especialmente en lo referente a efectos adversos, exploración física, hematimetría y bioquímica en todas las visitas. Se recomienda determinar la viremia por VIH y el recuento de linfocitos CD4+ al mes de tratamiento y cada 3 meses durante el resto del tratamiento. Se recomienda realizar una determinación de la viremia por VHC mediante técnica cualitativa al sexto mes de tratamiento, para decidir la continuidad o la interrupción del tratamiento en los pacientes en quienes se considere el tratamiento anti-VHC durante un año, al año de tratamiento y a los 6 meses de haber interrumpido el tratamiento en aquellos pacientes que negativizaron la viremia del VHC. Se considerará la determinación de una viremia VHC cuantitativa al mes y/o tercer mes de tratamiento en aquellos pacientes

en quienes, de una forma individualizada, se haya decidido que el resultado de esta determinación favorecerá la decisión del médico y/o del paciente de continuar o interrumpir en ese momento el tratamiento anti-VHC.

Se recomienda, en general, una atención a los síntomas sugestivos de acidosis láctica y/o pancreatitis, en especial en pacientes con mayor riesgo potencial de desarrollar estas complicaciones, aquellos con cirrosis hepática, tratados simultáneamente con asociaciones de análogos de nucleósidos con mayor toxicidad mitocondrial y/o riesgo de pancreatitis como d4T y ddI. En estos casos se puede considerar, si es posible, modificar el tratamiento antirretroviral a una pauta con menor potencial de interacción tóxica durante el tratamiento de la hepatitis crónica C. Una información adecuada al paciente sobre el riesgo y los síntomas asociados a estos efectos secundarios puede contribuir a una consulta y diagnóstico temprano. No se recomienda la determinación sistemática de la lactatemia.

Por último, se recomienda vigilar estrechamente la actividad antiviral del tratamiento antirretroviral (determinación de la viremia por VIH) en pacientes que son tratados concomitantemente con interferón y ribavirina.

### Agradecimiento

Al doctor Jaime Locotura por haber revisado y corregido el documento. A Amelia Baeza por su ayuda en las tareas de redacción.

### Bibliografía

- Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antala A, Iribarren JA, González J, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2002;20:244-505.
- Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Taberner JL, Plans P, Jiménez de Anta MT, et al. Cambio del patrón epidemiológico de la hepatitis A en España. *Med Clin (Barc)* 1992; 99:87-9.
- Bruguera M, Vidal J, Rodés J. Factores de riesgo en la hepatitis A de los adultos. *Gastroenterol Hepatol* 1992;15: 129-55.
- Castilla J, de la Fuente L. Evolución del número de personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana y de los casos de sida en España: 1980-1998. *Med Clin (Barc)* 2002;115:129-35.
- Castilla J, Pachón I, González MP, Amela C, Muñoz L, Tello O, et al. Seroprevalence of HIV and HTLV in a representative sample of the Spanish population. *Epidemiology & Infection* 2000;125:159-62.
- Amela C, Pachón I, Bueno R, de Miguel C, Martínez-Navarro F. Trends in hepatitis A virus infection since reference to process of urbanization in greater Madrid area (Spain). *Eur J Epidemiol* 1995;11:569-75.
- Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 1997; 337:1735-45.
- Echevarría JE, León P, López JA, Tenorio A, Domingo CJ, Echevarría JM. HBsAg subtype distribution among different populations of HBsAg carriers in Spain. *Eur J Epidemiol* 1995;11:1-7.
- Zollner B, Schafer P, Feucht HH, Schroter M, Petersen J, Laufs R. Correlation of hepatitis B virus load with loss of e antigen and emerging drug-resistant variants during lamivudine therapy. *J Med Virol* 2001;65:659-65.
- Zollner B, Petersen J, Schroter M, Laufs R, Schoder V, Feucht H. 20-fold increase in risk of lamivudine resistance in hepatitis B virus subtype adw. *Lancet* 2001; 357:943-5.
- Wyld R, Robertson JR, Brettle RP, Mellor J, Prescott L, Simmonds P. Absence of hepatitis C virus transmission but frequent transmission of HIV-1 from sexual contact with doubly-infected individuals. *J Infect* 1997;55:165-6.
- Craib KJP, Sherlock CH, Hogg RS, O'Shaughnessy MV, Schechter MT. Evidence of sexual transmission of hepatitis C virus in a cohort of homosexual men. In Program & Abstracts: 8th CROI. Chicago; 2001. Abstract 561.
- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26(Suppl 1):S62-S65.
- Del Romero J, Clavo P, García S, Ballesteros J, Gómez R, Rodríguez C, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among two groups with HIV risk behaviours in Madrid (Spain). XIII International AIDS conference. Durban, South Africa; 2000.
- León P, López JA, Amela C, Elola C, Echevarría JM. Prevalencia de tipos del virus de la hepatitis C en donantes de sangre españoles: resultados de un estudio multicéntrico de ámbito estatal. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:448-54.
- Bravo R, Soriano V, García Samaniego J, González J, Castro A, Colmenero M, et al. Hepatitis C virus genotypes in different risk populations in Spain. *J Infect Dis* 1996; 185:509-10.
- Alonso P, Orduña A, San Miguel A, Gutiérrez MP, Lorenzo B, Eiros JM, et al. Variantes del virus de la hepatitis C en diferentes grupos de riesgo. Estudio comparativo de un método de genotipificación y otro de serotipificación. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998;16:111-7.
- Pena MJ, Mosquera MM, Pérez MC, Rodríguez San Román JL, Martín JM, Ávalos O, et al. Prevalencia de genotipos del virus de la hepatitis C: epidemiología y características histológicas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; 16:456-60.
- Pérez-Olmeda M, Ríos P, Núñez M, García-Samaniego J, Romero M, Soriano V. Virological characteristics of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals with chronic hepatitis C: implications for treatment. *AIDS* 2002; 16:495-5.
- Sherman KE, Rouster SD, Cheng RT, Rajcic N. Hepatitis C prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trial Group. *Clin Infect Dis* 2002;34: 851-7.
- Bonacini M, Puoti M. Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis, natural history, meta-analysis of sexual and vertical transmission, and therapeutic issues. *Arch Intern Med* 2000;160:5565-75.
- Pawlotsky J, Tsakiris L, Roudot-Thoroval F, Pellet C, Stuyver L, Duval J, et al. Relationship between HCV genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 1996;175:509-12.
- Sopelana P, Carrascosa C, García-Benito P. Evolución de la prevalencia de la infección por el VIH-1 en los drogo-

- dependientes de la Comunidad de Madrid (1985-1996). *Med Clin (Barc)* 1998;111:257-8.
24. Marco M, Shouten J. The hepatitis report. A critical review of the research and treatment of hepatitis C virus and Hepatitis & HIV. Coinfection. Disponible en: [www.TreatmentActionGroup.org](http://www.TreatmentActionGroup.org), 2000
  25. Zein NN. clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev* 2000;15:225-35.
  26. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaefer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000;284:450-6.
  27. Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS, Buskell-Bales Z, Strley-Eason KD, Smoak BL, et al. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000;132:105-11.
  28. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHyttchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:730-9.
  29. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V. Liver fibrosis progression in HIV and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999;30:1054-8.
  30. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfecting patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001;34:285-7.
  31. Alcabes P, Muñoz A, Vlahov D, Firedland GH. Incubation period of human immunodeficiency virus. *Epidemiologic Reviews* 1995;15:305-18.
  32. Yee TT, Griffioen A, Sabin CA, Dusheiko G, Lee CA. The natural history of VHC in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985. *Gut* 2000;47:845-51.
  33. Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Blood* 1994;84:1020-5.
  34. Cribier B, Rey D, Schmitt C, Lang JM, Kirn A, Stoll-Keller F. High hepatitis C viraemia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. *AIDS* 1995;9:1151-6.
  35. Thomas DL, Shih JW, Alter HJ, Vlahov D, Cohn S, Hoover DR, et al. Effect of human immunodeficiency virus on hepatitis C virus infection among injecting drug users. *J Infect Dis* 1996;174:690-5.
  36. Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, Putzolu V, Govindarajan S, Zaltron S, et al. Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2001;185:154-7.
  37. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza CR, Dusheiko GM, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet* 1997;350:1425-51.
  38. Soto B, Sánchez Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengochea M, Hernández-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:1-5.
  39. García-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, Rodríguez-Rosado R, Carbo J, Asensi V, Soriano V. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96:179-83.
  40. Soriano V, García-Samaniego J, Bravo R, Valencia E, Laguna F, de Poupiana M, et al. Morbidity and mortality associated with chronic viral hepatothy in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Med Clin (Barc)* 1995;104:641-4.
  41. Soriano V, García-Samaniego J, Valencia E, Rodríguez-Rosado R, Muñoz F, González-Lahoz J. Impact of chronic liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. *Eur J Epidemiol* 1999;15:1-4.
  42. Martín Cambronero L, Soriano V, Valencia ME, López M, González-Lahoz J. Impact of chronic viral hepatitis on hospital admission and mortality in HIV-infected patients. Program & Abstracts: 8th CROI. Chicago; 2001. Abstract 297.
  43. Tor J, Tural C, Ojanguren I, Romeu J, Fuster D, Rovira C, et al. Chronic hepatitis C in HIV-infected patients: effect of coinfection and HAART. Program & Abstracts: 8th CROI. Chicago; 2001. Abstract 566.
  44. Di Martino V, Ezentis J, Tainturier MH, Benhamou Y, Bochet M, Katlama C, et al. Impact of HIV coinfection on the long-term outcome of HCV cirrhosis. Program & Abstracts: 8th CROI. Chicago; 2001. Abstract 567.
  45. Klein, Lalonde RG, Suissa S. Hepatitis C (HCV) coinfection is associated with increasing morbidity and mortality among HIV-infected patients. Program & Abstracts: 8th CROI. Chicago; 2001. Abstracts 569.
  46. Macías J, Pineda JA, Melguizo I, Leal M, Fernández-Ochoa J, Rosa R, et al. Influence of hepatitis C virus infection on the mortality of patients with HIV disease under Highly Active Antiretroviral Therapy. Program & Abstracts: 8th CROI. Chicago; 2001. Abstract 571.
  47. Di Perri G, Raiteri R, Bonora S, Sciandra M, Marcati P, Allegranzi B, et al. Liver failure from HCV as the current leading cause of death in HIV-infected patients in northern Italy. Program & Abstracts: 8th CROI. Chicago; 2001. Abstracts 575.
  48. Torriani FJ, Byrnes C, Asensi V, Carton JA, Maradona JA. A comparison of hepatotoxicity and response to potent antiretroviral therapy in HIV/HCV infected and matches HIV infected patients. En: Program & Abstracts: 8th CROI. Chicago; 2001. Abstracts 575.
  49. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone d, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492-7.
  50. Monga HK, Rodríguez-Barradas MC, Breaux K, Khattak K, Troisi CL, Vélez M, et al. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001; 33:240-7.
  51. Prins M, Sabin CA, Lee CA, Devereux, H, Coutinho RA. Pre-AIDS mortality and its association with HIV disease progression in haemophilic men, injecting drug users and homosexual men *AIDS* 2000;14:1829-37.
  52. GEMES (Grupo Español Multicéntrico para el Estudio de Seroconvertidores). El periodo de incubación del Sida en España antes de la terapia HAART. *Med clin (Barc)* 2000; 115:681-6.
  53. CASCADE Collaboration. Survival after introduction of HAART in people with known duration of HIV infection. *Lancet* 2000;355:1158-9.
  54. Piroth L, Duong M, Quantin C, Abrahamowicz M, Michardiere R, Aho LS, et al. Does hepatitis C virus co-infection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infected patients? *AIDS* 1998;12:581-8.
  55. Piroth L, Grappin M, Cuzin L, Mouton Y, Bouchard O, Raffi F, et al. Hepatitis C virus co-infection is a negative prog-

- nostic factor for clinical evolution in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Viral Hepat* 2000; 7:502-8.
56. Dorrucchi M, Pezzotti P, Phillips AN, Lepri AC, Rezza G. Coinfection of hepatitis C virus with human immunodeficiency virus and progression to AIDS. Italian Seroconversion Study. *J Infect Dis* 1995;172:1505-8.
57. Sulkowski M, Moore R, Metha S, Thomas D. Effect of HCV coinfection on HIV disease progression and survival in HIV-infected Adults. Program & Abstracts: 8th CROI; 2001. Abstract 54.
58. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. A Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000;356:1800-5.
59. Greub G, Ledergerber B, Telenti A. Author's reply. *Lancet* 2001;357:1565.
60. Martín J, López M, Arranz R, Pérez-Olmeda M, Martínez P, González-Lahoz J, et al. Impact of hepatitis C in HIV-infected individuals in an urban center in Madrid, Spain. Program & Abstracts: 8th CROI. Chicago; 2001. Abstract 572.
61. Malavaud B, Dinh B, Bonnet E, Izopet J, Payen JL, Marchou B. Increased incidence of indinavir nephrolithiasis in patients with hepatitis B or C virus infection. *Antivir Ther* 2000;5:5-5.
62. Perrillo R. Chronic hepatitis B in asymptomatic homosexual men with antibody to the human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1986;105:382-3.
63. Gilson RJ, Hawkins AE, Beecham MR, Ross E, Waite J, Biggs M, et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS* 1997;11:597-606.
64. Colin JF, Cazals-Hatem D, Liorio MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999;29:1306-10.
65. Tsai SL, Huang SN. T cell mechanisms in the immunopathogenesis of viral hepatitis B and C. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:S227-35.
66. Sinicco A, Raiteri R, Sciadra M, Bertone C, Lingua A, Salassa B, et al. Coinfection and superinfection of hepatitis B virus in patients infected with human immunodeficiency virus: no evidence of faster progression to AIDS. *Scand J Infect Dis* 1997;29:111-5.
67. Kemper C, Haubrich R, Frank I, Buscarino C, McCutchan J, Deresinski S, et al. the safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine (Havrix) in HIV+ patients: a double-blind randomized, placebo-controlled trial. Program & Abstracts: 8th CROI. Chicago; 2001. Abstract 558.
68. Echevarría JM, León P. Virus de la hepatitis B: biología, historia natural y diagnóstico de la infección. *Enferm Infecc y Microbiol Clin* 1995;13(S1):22-30.
69. Vento S, Di Perri G, Garofano T, Concia E, Bassetti D. Re-activation of hepatitis B in AIDS. *Lancet* 1989;2:108-9.
70. Wallace LA, Echevarría JE, Echevarría JM, Carman WF. Molecular characterization of envelope antigenic variants of hepatitis B virus from Spain. *J Infect Dis* 1994;170:1500-5.
71. Grob P, Jilg W, Bornhak H, Gerken G, Gerlich W, Gunther S, et al. Serological pattern «anti-HBc alone»: report on a workshop. *J Med Virol* 2000;62:450-5.
72. Biggart RJ, Goedert JJ, Hoofnagle J. Accelerated loss of antibody to hepatitis B surface antigen among immunodeficient homosexual men infected with HIV. *N Engl Med* 1987;316:650-1.
73. Piroth L, Binquet C, Bergne M, Minello A, Livry C, Bour JB, et al. The evolution of hepatitis B virus serological patterns and the clinical relevance of isolated antibodies to hepatitis B core antigen in HIV infected patients. *J Hepatol* 2002 ;56:681-6.
74. Quaglio G, Lugoboni F, Vento S, Lechi A, Accordini A, Bossi c, et al. Isolated presence of antibody to hepatitis B core antigen in infection drug users: do they need to be vaccinated? *Clin Infect Dis*. 2001;32:E143-4.
75. Hofer M, Joller-Jemelka HI, Grob PJ, Luthy R, Opravil M. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. Swiss HIV Cohort Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17:6-15.
76. Bessesen M, Ives D, Condray L, Lawrence S, Sherman K. Chronic active hepatitis B exacerbations in HIV-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis* 1999;28:1032-5.
77. Manegold C, Hannoun C, Wywiol A, Dietrich M, Poliwka S, Ciwakata CB, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication accompanied by acute hepatitis in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:144-8.
78. Carithers RL, Marquardt A, Gretch DR. Diagnostic testing for hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2000;20:159-71.
79. León P, López C, Elola C, Echevarría JM. Reliability of serological markers for diagnosis of chronic viral hepatitis in HIV-immunosuppressed patients. *Anales de Medicina Interna* 1995(Suppl):8-9.
80. Vernelen K, Claeys H, Verhaert H, Volckaerts A, Vermeylen C. Significance of NS5 and NS5 antigens in screening for HCV antibodies. *Lancet* 1994;345:585.
81. Pawlotsky JM, Lonon I, Hezode c, Raynard B, Darthuy F, Remire J, et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998;27:1700-2.
82. León P, Echevarría JM y el Grupo Español de Estudio de Donantes de Sangre en Riesgo de Transmisión del VHC (GESRT-VHC). Planteamiento y significado de las pruebas de confirmación de presencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en donantes de sangre. *Sangre* 1999;44:509-14.
83. León P, López JA, Elola C, Echevarría JM. Características de los actuales métodos de detección de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C y definición de criterios para su evaluación. *Hepatología Clínica* 1994;2:235-44.
84. Sarrazin C, Teuber G, Kokka R, Rabenau H, Zeuzem S. Detection of residual hepatitis C virus RNA by transcription mediated amplification in patients with complete virologic response according to polymerase chain reaction-based assays. *Hepatology* 2000;32:818-25.
85. Peterson J, Green G, Iida K, Caldwell B, Kerrison P, Bernich S, et al. Detection of hepatitis C core antigen in the antibody-negative «window» phase of hepatitis C virus infection. *Vox Sanguinis* 2000;78:80-5.
86. Tanaka E, Ohue C, Aoyagi K, Yamaguchi K, Yagi S, Kiyosawa K, et al. Evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis C virus (HCV) core antigen with clinical sensitivity approximating that of genomic amplification of HCV RNA. *Hepatology* 2000;32:388-95.
87. Hawkins A, Davidson F, Simmonds P. Comparison of plasma viral loads among individuals infected by hepatitis C virus (HVC) genotypes 1,2 and 3 by Quantiplex HCV RNA assay versions 1 and 2, Roche Monitor Assay and an in-house limiting dilution method. *J Clin Microbiol* 1997; 35:187-92.
88. Kurtz JB, Boxall E, Qusir N, Shirley J, Coleman D, Chandler C. The diagnostic significance of an assay for «total» hepatitis c core antigen. *J Virol Methods* 2001; 96:127-132.
89. Pawlotsky JM, Bouvier-Alias M, Hezode C, Darthuy F, Remire J, Dhumeaux d. Standardization of hepatitis C virus RNA quantification. *Hepatology* 2000;32:654-9.
90. McHutchison JG. Treatment algorithm with combination peginterferon alfa-2b plus ribavirin: new analyses of ra-

- pid virologic response. Satellite Symposium of Schering Plough: new insights and initiatives in HCV with tailored peginterferon alfa-2b based therapy. 37th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Madrid, 2002.
91. Ferenci P, Shiffman ML, Fried MW, Sulkowski MS, Haeussinger D, Zarski JP, et al. Early prediction of response to 40 kDa peginterferon alfa-2a (Pegasys®) plus ribavirin (RBV) in patients with chronic hepatitis C (CHC). 52nd Annual Conference of the American Association for the Study of Liver Diseases. Dallas, Texas; 2001.
  92. Jensen DM. Predicting response, optimizing therapy. 37th European Association for the Study of the Liver. Symposium Productos Roche, SA: new hepatitis C treatment paradigms: seeking the best chance for a cure. Madrid, 2002.
  93. Dahari H, Hezode C, Bouvier M. HCV core antigen kinetics during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha and/or ribavirin. 8th International Symposium on HCV. Paris; 2001.
  94. Bahal C, Niven P, Madjor D, et al. Monitoring of HCV infected patients in the early phase of antiviral therapy using a prototype HCV core antigen ELISA. 52nd Annual Conference of the American Association for the Study of Liver Diseases. Dallas, Texas; 2001.
  95. Stuyver L, Wyseur A, van Arnhem W, Hernández F, Maertens G. Second generation line probe assay for hepatitis C virus genotyping. *J Clin Microbiol* 1996;34: 2259-66.
  96. León P, López JA, Elola C, Quan S, Echevarría JM. Typing of hepatitis C virus antibody with specific synthetic peptides in seropositive blood donors and comparison with genotyping of viral RNA. *Vox Sanguinis* 1997;72:71-5.
  97. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C (HVC) infection and HVC-related chronic disease. *MMWR* 1998;47 (RR-19):1-59.
  98. Hagan H, McGough JP, Thiede h, Weiss NS, Hopkins S, Alexander ER. Syringe exchange and risk of infection with hepatitis B and C viruses. *Am J Epidemiol* 1999; 149:205-215.
  99. Kellerman S, Danson D, Dworkin M, Wortley P. Incidence of acute hepatitis B in HIV infected individuals and the protective effect of hepatitis B and lamivudine. En: Program & Abstracts: XIII International AIDS Convergence. Durban; 2000. Abstract 1082.
  100. Thibault V, Aubroun-Olivier C, Agut H, Katlama C. Primary infection with lamivudine-resistant hepatitis B virus. *AIDS* 2002;16:151-5.
  101. Theshale EH, Kellerman SE, Adams MR, Wolfe MI, Swerdlow DL. Adherence to guidelines among HIV/HCV Co-infected persons and providers. En: Program & Abstracts: 9th CROI, Seattle; 2002. Abstract 665.
  102. Helbling B, Renner EL, Kammerlander R. Acute hepatitis. A in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1999;131:514.
  103. Sulkowsky M, Thomas DL, Caisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283:74-80.
  104. Carne CA, Weller IV, Waite J, Briggs M, Pearce F, Adler MW, et al. Impaired responsiveness of homosexual men with HIV antibodies to plasma derived hepatitis B vaccine. *Br Med J* 1987;294:866-8.
  105. Collier AC, Corey L, Murphy VL, Handsfield HH. Antibody to human immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 1988;109:101-5.
  106. Drake JH, Parmeley RT, Britton HA. Loss of hepatitis B antibody in hyman immunodeficiency virus-positive hemophylia patients. *Pediatr Infect dis J* 1987;6:1051-4.
  107. Bruguera M, Cremades M, Salinas R, Costa J, Grau M, Sans J. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14:27-30.
  108. Ramírez V, García S, del Romero J. Vacunación anti hepatitis B en pacientes infectados por el VIH. VII Reunión Nacional del Grupo Español para la Investigación en ETS. Oviedo; 1989.
  109. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*. 2000;18:1161-5.
  110. García S, del Romero J, Pérez A, Rodríguez C, García A, Gil A. Antibody response to hepatitis B vaccination of HIV-infected patients. Program & Abstracts: X International Conference on AIDS. Yokohama; 1994. Abstract 540.
  111. Bayas JM, Bruguera M, Martín V, Vidal J, Rodes J, Salleras LY. Hepatitis B vaccination in prisons: the Catalanian experience. *Vaccine* 1995;11:1441-4.
  112. Rodríguez-Rosado R, García-Samaniego J, Soriano V. Hepatotoxicity alter introduction of high active antiretroviral therapy. *AIDS*. 1998;12:1256.
  113. Puoti M, Patroni A, Zanini B, Casari S, Zaltron S, Spinetti A, et al. Hepatitis virus coinfections, antiretroviral hepatotoxicity and risk of death in HIV-infected patients: prospective cohort study. En: Program & Abstract: 8th CROI. Chicago; 2001. Abstract 576.
  114. Servoss JC, Sherman KE, Robbins G, Liou S-H, Reisler R, Polsky B, et al. Hepatotoxicity in the U.S. Adult AIDS Clinical Trial Group. *Gastroenterology* 2001;120:A54.
  115. Saves M, Vandentorren S, Daucourt V, Marimoutou C, Dupon M, Couzigou P, et al. Severe hepatitis cytotoxicity; incidence and risk factors in patients treated with antiretroviral combinations (Aquitaine Cohort, France 1996-1998). *AIDS* 1999;13:F115-F18.
  116. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of HAART in HIV-1 infection. *AIDS* 2000;14:2895-902.
  117. Soriano V, Rodríguez-Rosado R, García-Samaniego J. Management of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 1999;13:559-46.
  118. Olano JP, Borucki MJ, Wen JW, Haque AK. Massive hepatic steatosis and lactic acidosis in a patient with AIDS who was receiving zidovudine. *Clin Infect Dis* 1995;21: 973-6.
  119. Lai KK, Gang DL, Zawacki JD, Cooley TP. Fulminant hepatic failure associated with 2'5'dideoxynosine (ddI). *Ann Intern Med* 1991;115:283-4.
  120. Lenzo NP, Garas BA, French MA. Hepatic steatosis and lactic acidosis associated with stavudine treatment in a HIV outebt; a case report. *AIDS* 1997;22:1294-6.
  121. Miller K, Cameron M, Wood L, Dalakas M, Kovacs J. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: report of four cases. *Ann Intern Med* 2000; 135:192-6.
  122. Lonergan JT, Behling C, Pfinder H, Hassanein TI, Matthews WC. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. *Clin Infect Dis* 2000;31:162-6.
  123. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B, et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy. The Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2001;33:1951-7.

124. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, Giostra E, Male PJ, Mentha G, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis virus genotype 5. *J Hepatol* 2000; 55:106-15.
125. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripidi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;35:1558-64.
126. Núñez M, Ríos P, Martín-Cambronero L, Pérez-Olmeda M, González-Lahoz J, Soriano V. Role of HCV genotype in the development of severe transaminase elevation after the introduction of antiretroviral therapy. *J AIDS* 2002; 50:65-8.
127. Carton JA, Maradona JA, Asensi V, Rodríguez M, Martínez A. Lamivudine for chronic hepatitis B and HIV coinfection. *AIDS* 1999;13:1002-5.
128. Martínez E, Blanco JL, Arnaiz JA, Pérez-Cuevas JB, Mocróft A, Cruceta A, et al. Hepatotoxicity in HIV-1 infected patients receiving nevirapine containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1261-8.
129. Gish R. Severe liver toxicity in patients receiving two nucleoside analogues and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (FTC-502 study). *Gastroenterology* 2001; 120:A566.
130. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD, Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002;35:182-9.
131. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, Hatzakis A, Cacoub P, Katlama C, et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infections: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2002;16:815-28.
132. Lamson M, Maldonado S, Hutman H, McGregor T, McDonough M, Robinson P, et al. The effects of underlying renal or hepatic dysfunction on the pharmacokinetics of nevirapine. Program & Abstracts: XIII International AIDS Conference. Durban; 2000. Abstract 3501.
133. Brau N, Leaf HL, Wiecezorek RL, Margolis DM. Severe hepatitis in three AIDS patients treated with indinavir. *Lancet* 1997;349:924-5.
134. Arribas IR, Ibáñez J, Ruiz-Antorán B, Pena JM, Esteban-Calvo C, Frías J, et al. Acute hepatitis in HIV-infected patients during ritonavir treatment. *AIDS* 1998;12: 1722-4.
135. Senson M, Farting C, Pattison R, et al. Fortovase in combination with zidovudine and lamivudine in antiretroviral naïve HIV-1 infected patients. Program & Abstract: 5th CROI. Chicago; 1998. Abstract 569.
136. Haubrich R, Thompson M, Schooley R, Lang W, Stein A, Sereni D, et al. A phase II safety and efficacy study of amprenavir in combination with zidovudine and lamivudine in HIV-infected patients with limited antiretroviral experience. Amprenavir PROAB2002 Study Team. *AIDS* 1999;15:2411-20.
137. Saves M, Raffi F, Clevenbergh P, Marchou B, Waldner-Combernoux A, Morlat P et al, and the APROCO study group. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:5452-5.
138. Núñez M, Lana R, Mendoza IL, Martín-Carbonero L, Soriano V. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Synd* 2001;27:426-51.
139. Gisolf EH, Dreezen C, Danner SA, Weel IL, Weverling GJ. Prometheus study group. Risk factor for hepatotoxicity in HIV-1 patients receiving ritonavir and saquinavir with and without stavudine. *Clin Infect Dis* 2000;51:1254-9.
140. John M, Flexman J, French M. Hepatitis C virus associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? *AIDS* 1998;12:2289-95.
141. López-Aldeguer J, González García J, Suárez-Lozano I, Estrada V, Pedreira ID, Segura F. Tratamiento de la infección VIH en el paciente con comorbilidad. *Microbiol Clin* 2002 (en prensa).
142. Moore KH, Raasch RH, Brouwer KL, Opheim K, Cheeseman SH, Eyster E, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of zidovudine and its glucuronidated metabolite in patients with human immunodeficiency virus infection and hepatic disease (AIDS Clinical Trial Group protocol 062). *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2752-7.
143. Johnson MA, Horak J, Breuel P. The pharmacokinetics of lamivudine in patients with impaired hepatic function. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:563-6.
144. Schaad HJ, Petty BG, Grasel DM, Christofalo B, Raymond R, Stewart M. Pharmacokinetics and safety of a single dose of stavudine (d4T) in patients with severe hepatic impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2795-6.
145. Fiske W, Benedek I, Brennan J, Davidson A, Gillette S, Joseph J, et al. Pharmacokinetics of efavirenz in subjects with chronic liver disease. Program & Abstracts: 6th CROI. Chicago; 1999. Abstract 567.
146. Tachikawa N, Yoshizawa S, Kikuchi I, Yasuoka A, Oka S. Saquinavir therapy in patients with the advanced HIV infection and liver cirrhosis. *Jpn J Infect Dis* 1999;52:177-8.
147. Khaliq Y, Galliciano K, Seguin I, Fyke K, Carignan G, Bulman D, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of nelfinavir and CYP2C19 activity in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic liver disease. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:108-15.
148. Veronese L, Tautaureau J, Sadler I, et al. Single-dose pharmacokinetics of amprenavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, in subjects with normal or impaired hepatic function. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:821-6.
149. Arrizabalaga J, Alcami J, Dalmau D, Delgado R, Miró JM, Soriano V. Herramientas de laboratorio para individualizar el tratamiento antiretroviral: resistencias y niveles de fármacos. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2002 (en prensa).
150. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999; 29:971-5.
151. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-7.
152. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;34:306-15.
153. Mason A, Yoffe B, Noonan C, Mearns M, Campbell C, Kelley A, et al. Hepatitis B virus DNA in peripheral blood mononuclear cells in chronic hepatitis B after HbsAg clearance. *Hepatology* 1992;16:56-41.
154. Lioriot MA, Marcellin P, Bismuth E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Degott C, et al. Demonstration of hepatitis B virus DNA by PCR in the serum and the liver after spontaneous or therapeutically induced HbeAg to anti-HBe or HbsAg to anti-HBs seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1992;15:52-6.
155. Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD, Iones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, et al. Randomized controlled trial of recombinant human alpha-interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1988;95:1518-25.
156. Saracco G, Mazzella G, Rosina F, Cancelleri C, Lattore V, Raise E, et al. A controlled trial of human lymphoblastoid interferon in chronic hepatitis B in Italy. *Hepatology* 1989; 10:536-41.

157. LoK AS, Chung HT, Liu VW, Ma OC. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1995;105:1855-8.
158. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A metaanalysis. *Ann Intern Med* 1995;119:512-25.
159. Koremnan J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, De Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991;114:629-34.
160. Pastore G, Santantonio T, Milella M, Monno L, Mariano N, Moschetta R, et al. Anti-HBe positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *J Hepatol* 1992;14: 221-5.
161. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Capalbo M, Barbera C, Bonino F. Treatment of chronic anti-HBe-positive hepatitis B with interferon alpha. *J Hepatol* 1992;22:S42-4.
162. Khalili M, Perrillo R. Interferon therapy of hepatitis B. *Clin Liver Dis* 1999;3:563-87.
163. Hoofnagle JH, diBisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;356:547-56.
164. Dienstag JL, Perrillo RP, Sciff ER, Bartolomew M, Vicary C, Rubin MA. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med*. 1995;335:1657-61.
165. Lai CL, Chien RN, Leung NWW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;359:61-8.
166. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-63.
167. Ting-Tsung Chang. 10th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. LAVAL, Quebec, April 11/ CNW-PRN/BioChem Pharma Inc.
168. Serfaty L, Thabut D, Zoulim F, Andreani T, Chazouilles N, Loria A, et al. Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patient with chronic hepatitis B responding to interferon alone: results of a pilot study. *Hepatology* 2001;34:573-7.
169. Gish RG Emtricitabine (FTC): activity against hepatitis B virus in a phase I/II clinical study. Program & Abstracts: 59th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco; 1999. Abstract 85.
170. Gilson RJ, Chopra KB, Newell AM, Murray-Lyon IM, Nelson MR, Rice SJ, et al. A placebo-controlled phase I/II study of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 1999;6:587-95.
171. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote E, Chang TT, Kitis G, Rizzetto T, et al. GS-98-458 A double-blind, randomized placebo-controlled study of adefovir dipivoxil for presumed precore mutant chronic hepatitis B: 48 weeks results. *J Hepatol* 2002;36(Suppl 1):4.
172. Neumann A, Havun Y, Tal R, Tsiang M, Wulfshon M, Brosgart C, et al. Long-term kinetics classification during treatment with adefovir dipivoxil. *J Hepatol* 2002; 36 (Suppl 1):121.
173. Marcellin P, Boyer N, Colin JF, Martinot-Peignoux M, Lefort V, Matheron S, et al. Recombinant alpha interferon for chronic hepatitis B in anti-HIV positive patients receiving zidovudine. *Gut* 1993;34:S106.
174. Wolffel T, Schirmacher P, Schlaak J, Knolle P, Dienes HP, Dippold W, et al. Sustained elimination of hepatitis B virus from serum induced in a patient with chronic hepatitis B and advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin Invest* 1994;72:1030-6.
175. Lane HC. Interferons in HIV and related diseases. *AIDS* 1994;8:S19-23.
176. Di Martino V, Lunel F, Cadranet JF, Hoang C, Parlier Y, Le Charpentier Y, et al. Long-term effects of interferon alpha in five HIV-po sitive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepatol* 1996;3:255-60.
177. Zylberberg H, Jiang J, Pialoux G, Driss F, Carnot F, Dubois F, et al. Alphainterferon for chronic active hepatitis B in human immunodeficiency virus-infected patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:968-71.
178. Di Martino V, Thevenot T, Boyer N, Degos F, Marcellin P. Serum alanine transaminase level is a good predictor to interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 2000; 31:1050.
179. McDonald JA, Caruso L, Karayiannis P, Scully U, Harris JR, Forster GE, et al. Diminished responsiveness of male homosexual chronic hepatitis B virus carriers with HTLV III antibodies to recombinant alpha interferon. *Hepatology* 1987;7: 719-25.
180. Wong DK, Yim C, Naylor CD, Chen E, Sherman M, Vas S, et al. Interferon alfa treatment of chronic hepatitis B: randomized trial in a predominantly homosexual male population. *Gastroenterology* 1995;108:165-71
181. Dore GJ, Cooper DA, Barrett C, Goh LE, Thakrar B, Atkins M. Dual efficacy of lamivudine treatment in HIV/Hepatitis B virus coinfectd persons in a randomized. Controlled study (CAESAR). *J Infect Dis* 1999;180:607-15.
182. Benhamou Y, Katlama C, Lunel F, Coutellier A, Dohin E, Hamm N, et al. Effects of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected men. *Ann Intern Med* 1996;125:705-12.
183. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in HIV-infected patients. *Hepatology* 1999;30:1502-6.
184. Batisse D, et al. Natural course of hepatitis B co-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy including lamivudine. *Hepatology* 1999;30:637A.
185. Batisse D. HBV DNA breakthrough during lamivudine therapy in HIV-HBV-coinfectd patients under HAART therapy. Program & Abstracts: 7th CROI. San Francisco 2000; abstract 285.
186. Wolters LM, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW. Antiviral treatment for HIV patients co-infected with hepatitis B virus: combined effect for both infections, an obtainable goal? *Antiviral Research* 1999;42:71-6.
187. Altfeld M, Rockstroh JK, Addo M, Kupfer B, Pult I, Will H, et al. Reactivation of hepatitis B in a long-term anti-HBs-positive patient with AIDS following lamivudine withdrawal. *J Hepatol* 1998;29:506-9.
188. Cooley L, Bartholomeusz A, Ayres A, Mack S, Locarnini S, Mijch A, et al. Hepatitis B virus and HIV coinfection: development of lamivudine resistance. Program & Abstracts: 9th CROI. Seattle; 2002; abstract 673.
189. Rousseau F, Fang L, Wang LH, Sykes A, Rigney A, Drobnies C, et al. Emtricitabine (FTC): HBV DNA viral load assessments over 56 weeks in patients with chronic HBV infection. The FTCEB-102 study. Program & Abstracts: 8th CROI. Chicago 2001; abstract 559.
190. Eison RC, Dieterich DT. Adefovir and abacavir combination therapy for chronic HBV: a case report of successful treatment. Program & Abstracts: Digestive Disease Week. Orlando; 1999; abstract G3068.
191. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Calvez V, Fievet MH, Vig P, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet* 2001; 358:718-25.
192. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Calvez V, Fievet MH, Sullivan M, et al. Adefovir dipivoxil 10 mg suppresses HBV viral replication in HIV/HBV coinfectd patients with lamivudine resistant HBV. Program & Abstracts: 9th CROI. Seattle; 2002; abstract 123.

193. Delauguerre C, Marcelin AG, Thibault V, Peytavin G, Bombled T, Bochet MV, et al. Human Immunodeficiency Virus (HIV) type 1 Reverse Transcriptase resistance mutations in Hepatitis B Virus (HBV)-HIV coinfecting patients treated for HBV chronic infection once daily with 10 milligrams of adefovir dipivoxil combined with lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1586-8.
194. Bochet M, Tubiana R, Benhamou Y, Thibault V, Suffieau L, Brosgart C, et al. Tenofovir disoproxil fumarate suppresses lamivudine resistant HBV replication in patients co-infected with HIV/HBV. *Program & Abstracts: 9th CROI Seattle*; 2002. Abstract 675.
195. Cooper D, Cheng A, Coakley D, Sayre J, Zhong L, Chen SS, et al. Anti-HBV activity of tenofovir disoproxil fumarate in lamivudine experienced HIV/HBV coinfecting. *Program & Abstracts: 9th CROI Seattle*; 2002. Abstract 124.
196. Poynard T, McLutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:505-13.
197. Arthur MJP. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122:1525-8.
198. Poynard T, Marcellin P, Lee S, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-52.
199. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
200. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1493-9.
201. Zeuzem D, Feinman SV, Rasenck J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
202. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WGE, Dusheiko GM, Balant L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
203. Lindsay K, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A randomised, double blind trial comparing pegylated interferon alfa 2b to interferon alfa 2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:595-405.
204. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: results of a randomized trial. *Lancet* 2001;358: 958-65.
205. Fried M, Shiffman ML, Reddy RK, Smith C, Marino G, Goncalves F, et al. Pegasys and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2001;120:A55.
206. Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T, Diago M, Jensen DM, Sette H, et al. Peginterferon alfa 2a (40KD) (Pegasys) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicenter study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol* 2002;56(Suppl 1):5.
207. McHutchison JG, Manns M, Harvey J, et al. Adherence to therapy enhances sustained response in chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2001;54(Suppl 1):1056.
208. Davis GL, Lau YN. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1): 122S-7.
209. Heathcote J. Antiviral therapy of patients with chronic hepatitis C. *Sem Liver Disease* 2000;20:185-99.
210. Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Semin Liver Diseases* 2000;20:105-26.
211. McHutchison JG, Poynard T. Subanalysis of HCV combination therapy studies. Modified treatment recommendations. *En Program & Abstracts: Digestive Disease Week 2000*; San Diego; 2000.
212. Jessner W, Gschwantler M, Steindl-Munda P, Hofer H, Watkins-Riedel T, Wrba F, et al. Primary interferon resistance and treatment response in chronic hepatitis C infection: a pilot study. *Lancet* 2001;358:1241-2.
213. Hubmann R, Berg J, Biesenbach G, Raml A, Schmekal B. Predictive value of twenty-four-hour quantification in interferon therapy of chronic hepatitis C using different types of interferon. *J Hepatol* 2002;56(Suppl 1):111.
214. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26 :2S-10.
215. Hatzakis A. High dose of pegylated Intron A is well-tolerated in HIV and HBV. Optimizing the treatment of HCV. *Newsletter. Madrid*; 2000.
216. Chung R, Andersen J, Alston B, Wallace M, Robbins G, Nevin T, et al. A randomized, controlled trial of pegylated interferon alfa-2a with ribavirin versus interferon alfa-2a with ribavirin for the treatment of chronic HCV in HIV co-infection: ACTG A5071. *Program & Abstracts: 9th CROI, Seattle*; 2002. Abstract LB15.
217. Soriano V, García-Samaniego J, Bravo R, González J, Castro A, Castilla J, et al. Interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis C in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 1996;23:585-91.
218. Mauss S, Klinker H, Ulmer A, Willers R, Weissbrich B, Albrecht H, et al. Response to treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha in patients infected with HIV-1 is associated with higher CD4+ cell count. *Infection* 1998;26:16-9.
219. Nasti G, Di Gennaro G, Tavio M, Cadorn L, Tedeschi RM, Talamini R, et al. Chronic hepatitis C in HIV infection: feasibility and sustained efficacy of therapy with interferon alfa-2b and ribavirin. *AIDS* 2001;15:1785-7.
220. Boyer N, Marcellin P, Degott C, Degos F, Saimot AG, Erlinger S, et al, and the Comité des anti-viraux. Recombinant interferon for chronic hepatitis C in patients positive for antibody to human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1992;165:725-6.
221. Nardiello S, Gargiulo M, Pizzella T, Gramenzi AG, Digilio L, Tarquini P, et al. Interferon treatment for chronic HCV and NANB hepatitis in HIV seropositive patients. *Program & Abstracts: 8th International conference on AIDS. Amsterdam*; 1992. Abstract 5375.
222. De Sanctis GM, Errera G, Barbacini IG, Leonetti, Bergami N, Chircu NV. Long term outcome of chronic hepatitis in HIV+ subjects treated with interferon. *Program & Abstracts: 9th International Conference on AIDS. Berlin*; 1993. Abstract 1822.
223. Marcellin P, Boyer N, Arejas J, Erlinger S, Benhamou JP. Comparison of efficacy of alpha interferon in former intravenous drug addicts with chronic hepatitis C with or without HIV infection. *Gastroenterology* 1994;106:A958.
224. Marriott E, Navas S, del Romero J, García S, Castillo I, Quiroga JA, et al. Treatment with recombinant alpha-interferon of chronic hepatitis C in anti HIV positive patients. *J Med Virol* 1995;40:107-11.
225. Sherman HE, Hom P, Rouster S, Peters M, Koziel M, Chung R. HCV RNA kinetic response to PEG-interferon and ribavirin in HIV co-infected patients. *Program & Abstracts: 9th CROI Seattle*; 2002. Abstract 122.

226. Torriani FJ, Ribeiro RM, Gilbert TL, et al. Early HCV viral dynamics in HIV/HCV-infected patients on HCV treatment. Program & Abstracts: 9th CROI. Seattle; 2002. Abstract 121.
227. Lauer G, Nguyen T, Day C, Robbins G, Lucas M, Klenerman P, et al. HIV-1/HCV co-infection: comparison of cellular immune responses against 2 persistent viruses. Program & Abstracts: 9th CROI. Seattle; 2002. Abstract 640.
228. Sulkowski M, Felizarta F, Smith C, Berggren R, Slim J, Shoultz D, et al. Multicenter, randomized, open-label study of the safety and efficacy of interferon alfa-2b plus Ribavirin for the treatment of hepatitis C virus in HIV-infected persons (HRN002). Program & Abstracts: 9th CROI. Seattle; 2002. Abstract 651.
229. Khalili M, Hoffman-Terry M, Hassanein T, Berstein DE, Harb GE. Safety and efficacy of peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) in the treatment of patients coinfecting with HIV and HCV: preliminary results from a randomized multicenter trial. Program & Abstracts: 52nd Annual Conference of the American Association for the Study of Liver Diseases. Dallas, Texas; 2001.
230. Esteban JI. Comunicación en symposium Schering-Plough. Barcelona; 2002.
231. Pérez-Olmeda M, Núñez M, Romero M, González J, Castro A, Arribas JR, et al. Pegylated Interferon plus ribavirin as therapy of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. En: Program & Abstracts: 9th CROI. Seattle; 2002. Abstract 652.
232. Suci L, Goldman D, Jones J, Weisz K, Dietrich D. Sustained virologic response following interferon and ribavirin therapy for hepatitis C patients who are co-infected with HIV. En: Program & Abstracts: 58th IDSA. New Orleans; 2000. Abstract 234.
233. Landau A, Batisse D, Piketty C, Van Huyen JPD, Bloch F, Belec L, et al. Long term efficacy of combination therapy with interferon- $\alpha$ -2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. AIDS 2001;15:2149-55.
234. Bini EJ, Reid M, Mannix RA, Wu B. Safety and efficacy of interferon alfa-2b and ribavirin combination therapy for the treatment of hepatitis C in patients coinfecting with HIV. Hepatology 2001;34:355A.
235. Kostman JR, Smith JJ, Giffen CA, Frost KR. Inteferon alfa-2b/ribavirin combination therapy in HIV/HCV co-infected persons: results of a multicenter randomized, double-blind, controlled trial. Program & Abstracts: 52nd Annual Conference of the American Association for the Study of Liver Diseases. Dalias, Texas; 2001
236. Landau A, Batisse D, Duong Van Huyen JP, Piketty C, Bloch F, Pialoux G, et al. Efficacy and safety of combinant therapy with interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. AIDS 2000;14: 839-44.
237. Lafeuillade A, Hittinger G, Chapadaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. Lancet 2001;357:280-1.
238. Lonergan JT, Havlir D, Barber E, Mathews WC. Incidence of symptomatic hyperlactatemia in HIV-Infected Adults on NRTIs. Program & Abstracts: 9th CROI. Seattle; 2002. Abstract 55.
239. García-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients receiving interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. N Engl J Med 2002 (en prensa).
240. Balzarini J, Herdewijn P, De Clercq E. Potentiating effect of ribavirin on the anti-retrovirus activity of 5'-azido-2,6-diaminopurina-2',5'-dideoxiriboside *in vitro* and *in vivo*. Antiviral Res 1989;11:161-71.
241. Japour AJ, Lertora JJ, Meehan PM, Erice A, Connor JD, Griffith BP, et al. A phase-1 study of the safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of combination didano sine and ribavirin in patients with HIV-1 disease. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996;13:235-46.
242. Kakuda T, Brinkman K. Mitochondrial toxic effects of ribavirin. Lancet 2001;357:1802-5.
243. Baba M, Puwels R, Balzarini J, Herdewijn P, De Clercq E, Desmyter J. Ribavirin antagonized inhibitory effects of pyrimidine 2',3'-dideoxynucleosides but enhances inhibitory effects of purine 2',3'-dideoxynucleosides on replication of human immunodeficiency virus *in vitro*. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:1613-17.
244. Vogt MW, Hartshorn KL, Furman PA, et al. Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication. Science 1987;255:1376-9.
245. Hoggard PG, Barry MG, Khoo SH, Back DJ. Drug interactions with d4T phosphorylation *in vitro*. Br J Clin Pharmacol 1996;42:278.
246. Hoggard PG, Kewn S, Barry MG, Khoo SH, Back DJ. Effects of drugs on 2',3'-dideoxy-2',5'-didehydrothymidine phosphorylation *in vitro*. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1251-6.
247. Von Wichmann MA, Rodríguez F, Iribarren JA, Arrizabalaga J, Camino X, Omazábal O. ¿Cuántos pacientes coinfectados por VHC-VIH son candidatos a ser tratados con terapias actualmente disponibles? Programa y resúmenes: I Congreso Sociedad de Enfermedades Infecciosas del Norte: Bilbao; 2001. Resumen C-006.
248. Boldorini R, Vignano P, Monga G, Nebuloni M, Cargnel A, Gubertini G, et al. Hepatic histology of patients with HIV infection and chronic hepatitis C treated with interferon. J Clin Pathol 1997;50:755-40.
249. Pizarro A, Novella B, Sanz J. Tratamiento con interferón de la hepatitis crónica activa en pacientes con infección por VIH. Anales Med Interna 1997;14:297-8.
250. Paesa C, Arazo P, Pascual A, Hermida I, Aguirre JM. Tratamiento con interferón de la hepatitis crónica C en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Rev Clin Esp 1998;198:221-5.
251. Linares C, Sordá JA, Findor JA. Efficacy of recombinant IFN $\alpha$ -2b in chronic hepatitis C of HIV positive patients. Preliminary report (abstract C1/76). J Hepatol 1994;21: S115
252. Pol S, Trinh Thi V, Thiers F, Jaffredo F, Carnot F, Lamorthe B, et al. Chronic hepatitis C of drug users: influence of HIV infection (abstract 953). Hepatology 1995;340A.
253. Uberti Foppa C, Bona A, Sitia G, Finazzi R, Boeri E, Miorisica G, et al. Ability to tolerate HAART in HIV/HCV-coinfecting patients treated with alfa interferon. Program & Abstracts: 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-infection. Lisboa; 1999. Abstract 459.
254. Stoll M, Tillmann HL, Heiken H, Behrens G, Meyer D, Manns MP, et al. Interferon alpha for the treatment of hepatitis C in HIV+ individuals: poor response and long-term tolerability. Program & Abstracts: 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-infection. Lisboa; 1999. Abstract 708.
255. Martínez A, Gutiérrez G, García R, Pérez E, Fernández C. Tratamiento de la hepatitis C en enfermos con infección VIH. IX Congreso de la SEIMC 2000. Santiago de Compostela; 2000.
256. Hayashi K, Fukuda Y, Nakano I, Katano Y, Yokozaki S, Toyoda H, et al. Poor response to interferon treatment for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected haemophiliacs. Haemophilia 2000;6 677-81
257. Causse X, Payen JL, Izopet J, Babany G, Girardin MF. Does HIV-infection influence the response of chronic hepatitis C to interferon treatment? A French multicenter prospective study. French Multicenter Study Group. J Hepatol 2000;32:1003-10.
258. Prestileo T, Mazzola G, Di Lorenzo F, Colletti P, Vitale F, Ferraro D, et al. Response adjusted alpha-interferon, therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. Int J Antimicrob Agents 2000;16:573-8.

259. Soriano V, Bravo R, García-Samaniego J, Ortega E, González J, Colmenero M, et al. A pilot study on the efficacy of escalating dosage of alpha-interferon for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. The Hepatitis HHIV Spanish Study Group. *J Infect* 1997;55:225-30.
260. Sulkowski M. The treatment of chronic HCV infection in HIV-infected persons. Program and abstracts: 7th CROI. San Francisco; 2000. Abstract S11.
261. Bruno R, Acchi P, Iappina V, Acchetti C, Runetti E, Ilice C, et al. Fast relapse and high drop out rate after interferon (ifn) treatment among HIV-HCV coinfecting patients. Programs & Abstracts: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago; 2001. Abstract H-748.
262. Di Martino V, Thevenot T, Boyer N, Cazals-Hatem D, Degott C, Valla D, et al. HIV coinfection does not compromise liver histological response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *AIDS* 2002;16:441-5.
263. Sauleda S, Esteban JI, Altisent C, Caragol I, Ruiz I, Puig JL, et al. Efficacy of interferon plus ribavirin combination treatment and impact on HIV infection in hemophiliacs with chronic hepatitis C and under HAART (abstract 751). *Hepatology* 2000;32:547A.
264. Pérez Ólmeda M, Asensi V, Romero M, Colmenero M, Sánchez-Montero F, Ochoa A, et al. Treatment of chronic hepatitis C: SHIRT (Spanish HIV Interferon Ribavirin Trial). Program & Abstracts. 9th CROI. Seattle; 2002. Abstract 655-M.